

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1938-1939. — N° 54

Travail du Laboratoire d'Anatomie pathologique

Les Myéloses Aleucémiques

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 2 février 1939.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Angélique AUBERT

DIPLOMÉE DE BACTÉRIOLOGIE, D'HYGIÈNE ET DE MÉDECINE SCOLAIRE

Née au Cheylard (Ardèche), le 26 Octobre 1898.

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

G. Patissier

—
1939

Les Myéloses Aleucémiques



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1938-1939. — N° 54

Travail du Laboratoire d'Anatomie pathologique

Les Myéloses Aleucémiques

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 2 février 1939.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Angélique AUBERT

DIPLOMÉE DE BACTÉRIOLOGIE, D'HYGIÈNE ET DE MÉDECINE SCOLAIRE

Née au Cheylard (Ardèche), le 26 Octobre 1898.

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

G. Patissier

—
1939

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. A. MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN,
PAVIOT, NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT
Cliniques chirurgicales	SAVY
Clinique obstétricale et Accouchements	PATEL
Clinique ophtalmologique	BERARD
Cliniques dermatologique et syphiligraphique	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET
Clinique médicale infantile	FAYRE
Clinique gynécologique	LEPINE (J.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique	MOURIQUAND
Clinique urologique	COTTE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	REBATTU
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	CIBERT
Clinique des maladies infectieuses	TAVERNIER
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	COURMONT
Chimie biologique et médicale	CHALIER (J.)
Chimie organique et Toxicologie	PONTHUS
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie générale et thérapeutique	HERMANN
Anatomie pathologique	CORDIER
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie	J. F. MARTIN
Médecine légale	X.
Hygiène	ARLOING (F.)
Pharmacie et Pharmacologie	Etienne MARTIN
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	ROCHAIX
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un Cours d'Anatomie médico-chirurgicale	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT	MORIN
DECHAUME	MORENAS	P. RAVAUT	BERTRAND
BERNHEIM	REVOL	PIGEAUD	CLAVEL
POLLOSSON	ENSELME	CROIZAT	LEVRAT
CHAMBON	SEDALLIAN	DELORE	
EPARVIER	CREYSSSEL	JOSSERAND	

Examineurs de la Thèse

M. M. FAVRE, *Président.*

MM. PONTHUS, DECHAUME, CROIZAT, *Assesseurs.*



La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MÈRE

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Humble ouvrier, il a été pour nous un modèle de droiture, de courage et de dévouement.

A lui, qui aurait été si fier de notre succès, nous dédions ce travail, témoignage de notre fidélité et de notre reconnaissance.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE FAVRE

PROFESSEUR DE LA CLINIQUE DERMATOLOGIQUE ET SYPHILIGRAPHIQUE

Nous le remercions de l'honneur qu'il a bien voulu nous faire en acceptant la Présidence de cette thèse.

A ce Maître éminent, nous adressons l'hommage de notre profonde admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. PONTUS
PROFESSEUR DE PHYSIQUE BIOLOGIQUE, RADIOLOGIE
ET PHYSIOTHÉRAPIE

Nous sommes heureuse de le voir
parmi notre Jury et de pouvoir lui
exprimer toute notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. DECHAUME

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Nous le remercions pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de faire partie de notre Jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIERRE CROIZAT

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Il a bien voulu nous donner ce sujet de thèse et pour la réalisation de ce travail il nous a accueillie avec une extrême bienveillance au Laboratoire d'Anatomie pathologique et nous a prodigué non seulement ses conseils éclairés mais aussi son temps précieux.

Nous lui adressons nos sincères remerciements et le prions d'agréer l'expression de notre très vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ALBERT GUICHARD

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Nous le remercions pour les renseignements qu'il a bien voulu nous donner sur les myéloses aleucémiques mégacaryocytaires.

Historique

La connaissance des leucémies date du milieu du siècle dernier ; celle des myéloses aleucémiques ne remonte qu'au début de ce siècle. L'on a groupé sous le terme de myélose des observations disparates. Le moment est peut-être venu d'un essai de regroupement des multiples variétés, qui en ont été décrites sous des appellations diverses et ne diffèrent souvent entre elles, que par des caractères de détails. En effet, le degré d'anémie associée, la prédominance de tel ou tel élément de la série myéloïde dans leur tableau anatomique et hémato-logique, ont fait retenir un certain nombre de types anatomo-cliniques, qu'en l'absence d'étiologie précise on ne peut classer aisément.

Parmi les affections qui s'en rapprochent, il faut signaler les cas relatés en 1902 par plusieurs hématologistes :

RATHERY, à cette date, rapporte une observation intitulée « splénomégalie myéloïde sans myélocythémie ».

P. E. WEIL et CLERC décrivent des anémies avec myélémie.

VAQUEZ et AUBERTIN, à propos d'observations semblables, étudient les splénomégalies myéloïdes aleucémiques.

Il faudrait également signaler le cas de BEAUVY 1906, de DONHAUSER 1908.

Nombre de ces auteurs ont insisté sur l'anémie qui accompagne de tels états myéloïdes et ont eu tendance à les faire rentrer dans un chapitre spécial des anémies avec réaction hématopoïétique pseudo leucémique.

C'est en 1914, qu'HIRSCHFELD créa le premier, le terme de myélose aleucémique, à propos de 3 observations.

Après la guerre en 1921, BIANCHI revient sur les splénomégalias myéloïdes aleucémiques dans une observation avec examen histologique de la rate, illustrée d'une iconographie très complète.

ROCH et MOSER, VILLA apportent des cas de myéloses aleucémiques secondairement transformées en leucémies myéloïdes.

L'on trouvera dans la thèse de MIZON, inspirée par GAUDIER et HOUCKE, une excellente mise au point de ces différents travaux.

En 1932, frappés par l'abondance des productions mégacaryocytaires rencontrées chez deux de leurs malades, FAVRE, CROIZAT et GUICHARD font une communication au Congrès Français de Médecine sur les réticulo-myéloses aleucémiques mégacaryocytaires. Après en avoir recherché dans la littérature un certain nombre de protocoles similaires, ils les réunissent sous le nom de « myélose aleucémique mégacaryocytaire », dans un article des Annales de Médecine du 20 décembre 1933. Ils inspirèrent à ce sujet la thèse de leur élève DUMONT.

Dans l'intervalle de ces publications, M. P. E. WEIL, en collaboration avec CHEVALLIER et SÉE, présentait à la Société Hématologique de Paris (1933) un cas de splé-

nomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyélocythémique. Puis cet auteur avec ses élèves a repris l'étude de faits voisins sous la rubrique de crypto-leucémies et enfin, plus récemment, d'érythroblastoses, en se fondant pour légitimer une telle appellation sur l'existence, presque constante, d'éléments jeunes de la série rouge, dans les frottis de rate prélevés chez ses malades.

Depuis diverses communications ont été faites, avec la même appellation ou sous celle proposée antérieurement par MM. FAVRE, CROIZAT et GUICHARD : myélose aleucémique à mégacaryocytes, dénomination qui a l'avantage de reprendre l'ancienne terminologie d'HIRSCHFELD et de ne pas créer un vocable nouveau.

C'est ainsi, que dans les comptes rendus de la Revue « Le Sang » et de la « Société de Médecine des Hôpitaux de Paris » ont paru les cas de :

MM. HUGONOT et SOMIER intitulé « splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyélocythémique et tuberculose » ;

MM. P. E. WEIL ISCH WALH et PERLÈS ; MAY, LAVANI, ISCH WALH, KIPFER ; DUVOIR, POLLET, HERRENSCHMIDT et ARNOLSON ; WAITZ et WARTER, sous le nom d'érythroblastoses ;

FLORENTIN, GIRARD et PICARD sous celui de myélose aleucémique mégacaryocytaire.

Tous les mémoires ci-dessus mentionnés, semblent bien envisager des affections hématopoïétiques, sinon semblables, tout au moins très voisines, ne s'opposant entre elles que par des nuances.

Sans doute, également voisins sont les cas analysés, dès le début du siècle dernier par MICHAELIS (1902), NAU-

WERCK et MORITZ (1904), ZADEK (1928), ayant trait aux ostéoscléroses avec réaction myéloïde et splénomégalie compensatrice. De même, tout récemment, des types spéciaux de réticulose plasmodiale isolée par MM. DUSTIN et O. WEIL et par SIGAULT et MESSERLIN semblent s'apparenter au groupe des myéloses aleucémiques.

Il paraît donc utile, à la lumière des documents maintenant nombreux, qui ont enrichi la littérature, de tenter un essai de synthèse, de légitimer le groupement de ces cas, disparates au dire de CHINI, dans une même classification, avec l'étiquette de myélose aleucémique et d'en distinguer les variétés nuancées, sans vouloir établir entre elles de frontières infranchissables.

Le problème de leur parenté avec la leucémie myéloïde authentique ne sera abordé qu'avec prudence, en l'absence de données précises sur la nature et l'essence même d'une pareille entité ; ceci malgré les analogies et les traits communs qui semblent unir les processus aleucémiques, ci-dessus envisagés, et les infiltrations leucémiques diffuses.

Étiologie et Pathogénie

La myélose aleucémique est une affection, en réalité, plus *fréquente* qu'elle ne le paraît au premier abord. Les recherches bibliographiques nous ont permis de réunir facilement 32 observations d'ailleurs publiées sous des titres divers. Malgré les différences d'étiquettes, il faut reconnaître que ces cas ont de multiples traits communs, cliniques et anatomo-pathologiques et qu'ils méritent d'être rassemblés dans une seule étude.

Un grand nombre de splénomégalias rentreraient dans ce même groupe, mais échappent à un diagnostic précis, en raison des caractères hématologiques bâtards, qui ne permettent pas, par la simple formule périphérique de les cataloguer d'une façon certaine. On pourrait dire, que tous les syndromes de leucémies myéloïdes, qui ne font pas leur preuve, appartiennent à la myélose aleucémique, si l'on voulait schématiser à outrance et tailler dans le bloc des leucémies deux compartiments distincts, comprenant ces deux variétés opposées de réactions myéloïdes.

DU POINT DE VUE DES CIRCONSTANCES ÉTIOLOGIQUES, cette affection frappe surtout l'âge adulte, si l'on met à part

les syndromes de Von JAKSCH-LUZET, souvent symptomatiques, à évolution différente, parfois régressive.

Les cas rapportés sont échelonnés depuis l'âge de 16 ans (Obs. FLORENTIN), jusqu'à celui de 68 ans (Obs. SPERONI), avec un maximum entre 40 et 60 ans. Les deux sexes paient un tribut à peu près égal à la maladie.

Quant à la cause déterminante des myéloses, les auteurs, suivant leurs tendances l'ont considérée comme d'origine infectieuse, ou au contraire tumorale.

a) EN FAVEUR DE L'ORIGINE INFECTIEUSE, on a pu relever dans les antécédents des différentes observations des anamnestiques qui ne semblent pas intervenir directement dans la genèse de l'affection. C'est ainsi que le malade de GAUDIER et HOUCKE avait présenté une furonculose grave 2 ans avant l'apparition de la myélose ; la fièvre typhoïde a pu être notée 2 fois (Obs. DUVOIR et Obs. WEIL ISCH WAHL PERLÈS) ; le malade de HUGONOT SOHIER avait eu un chancre syphilitique, celui de WAITZ WARTER une lithiase biliaire ; toutes ces étiologies ne sont notées qu'à l'état isolé.

On a pu faire jouer un rôle à d'autres infections, du point de vue expérimental. C'est ainsi que SAVERIO SIGNORELLI dans « Lo Sperimentale 1935 » expose le résultat de ses recherches. Chez le lapin et le cochon d'Inde « l'infection par *Brucelloses* produit une réaction « systématique du tissu réticulo-histiocytaire avec localisations prévalant dans les organes hémolympopoïétiques et dans les poumons, quelquefois l'aspect « est granulomateux et il y a hyperproduction, soit « dans la moëlle osseuse, soit dans les autres sièges de

« réaction extra-médullaire des éléments géants à type
« poly et mégacaryocytaire. »

Bien plus importante est la question de l'origine *tuberculeuse* de l'affection. Dans 9 protocoles anatomiques, on rencontre, en effet, l'indication d'un foyer tuberculeux plus ou moins ancien, soit dans les ganglions (Obs. FIRKETT, Obs. FAVRE et Obs. HUGONOT), soit au niveau du poumon (Obs. FIRKETT et Obs. GOLDSCHMID), soit au niveau du parenchyme splénique et hépatique (Obs. WEIL, CHEVALLIER, SÉE et Obs. HUGONOT, SOHIER). Ces derniers auteurs purent même mettre en évidence des rares bacilles acido et alcool résistants dans des nodules caséiformes du foie et de la rate. WEIL, CHEVALLIER et SÉE n'eurent pas la preuve bactériologique de la nature tuberculeuse des formations caséeuses.

L'hypothèse de l'origine tuberculeuse des myéloses n'a pas pour elle que ces constatations anatomo-cliniques, elle est étayée par des recherches expérimentales de P. E. WEIL : « L'inoculation de produits tuberculeux
« peu virulents, tels que fragments de lupus, de gan-
« glions tuberculeux, dans le péritoine du cobaye, pro-
« duisent au bout de quelques mois, chez cet animal une
« colossale splénomégalie. Cette rate montre, avec des
« lésions discrètes de tuberculose, une transformation
« totale en rate myéloïde. La réaction myéloïde retentit
« peu sur le sang, sauf par une légère érythroblastose ».

On connaît, d'autre part, l'intervention de la tuberculose dans la genèse de certaines splénomégalias avec polyglobulies (LEFAS), comme si le bacille de Koch était capable de stimuler la prolifération des éléments de la série rouge parmi les éléments myéloïdes.

Il est difficile, cependant, d'accorder un rôle certain à la tuberculose dans le déclenchement des myéloses aleucémiques ; les mêmes discussions s'élèvent, à ce sujet, que celles qui ont eu cours à propos de la nature tuberculeuse de la granulomatose maligne.

Les maladies frappant le système ganglionnaire hématopoïétique dans son ensemble ou dans une de ses parties, peuvent, on le conçoit, du fait des transformations profondes qu'elles y réalisent, remettre en liberté des germes tuberculeux, jusque-là tenus en respect par la défense réticulo-endothéliale. Vienne celle-ci à être bouleversée, un essaimage de bacilles à distance en résultera, qui pourra donner le change et faire croire à une intervention directe du processus tuberculeux dans l'éclosion de la maladie initiale. En fait, dans la myélose aleucémique, on ne rencontre pas de disséminations récentes, à foyers actifs, que l'on a décrits au cours de la granulomatose maligne.

b) *RESTE LA QUESTION DE L'ORIGINE TUMORALE DES MYÉLOSES.* Les mêmes discussions à ce sujet ne se posent qu'à propos de la leucémie myéloïde. Il faut envisager successivement l'étude des maladies animales connues, rencontrées en pathologie comparée et l'analyse des lésions du même ordre obtenues chez l'animal par quelques produits toxiques, dont certains à réputation cancérigène.

1° *Données de la pathologie comparée.* — Est-il légitime d'assimiler cette réaction myéloïde partielle au processus plus ou moins étendu de la leucémie myéloïde ? La différence dans les productions pathologiques rencontrées dans l'une et l'autre affection ne permet pas

d'assimiler trop étroitement ces espèces pathologiques, malgré tout voisines. L'on sait, en effet, qu'en pathologie animale, il existe toute une série de maladies aux traductions hématologiques variées, qui s'apparentent à la famille des leucémies, mais qui, par d'autres côtés, ressemblent aux myéloses aleucémiques.

C'est ainsi, que *l'érythroleucémie des poules* d'ELLERMANN et BANG, maladie à virus, se rapproche par certains caractères et tout particulièrement par l'intensité de l'érythropoïèse de la myélose aleucémique. Cette affection, chez l'animal, ne donne pas toujours de retentissement sanguin, en un mot, n'est pas toujours leucémique, elle peut affecter le type aleucémique sans inondation du sang périphérique par des éléments jeunes.

De même, les *leucoses de la souris*, déjà signalées par EBERTH, en 1878, peuvent être du type myéloïde, d'ailleurs leucémique ou aleucémique. Elles sont dues à la prolifération des myélocytes malins. Ces éléments pululent, alors, à la manière d'un véritable cancer et envahissent les organes hématopoïétiques, sans qu'on sache, si cette prolifération est née d'un seul foyer avec métastase à distance ou si elle est pluricentrique. Cette hypergénèse de myélocytes malins suscite, en tous cas, partout où elle a lieu, dans le système sanguiformateur, une réaction hémopoïétique irritative. Cette réaction irritative explique l'aspect bariolé de la formule sanguine, où le myélocyte n'est pas à l'état isolé, mais associé à des représentants plus ou moins nombreux des différentes lignées de la famille myéloïde.

Sur le terrain expérimental, c'est le myélocyte malin qui semble, cependant, le seul élément actif dans la

transmission des leucoses, d'animal à animal ; cette véritable greffe de la maladie a été réussie à partir de produits leucosiques, non filtrés, contenant des cellules vivantes, par RICHTER et FURTH. Selon le mode d'inoculation, la quantité de produits, l'on a pu réaliser, d'ailleurs, soit des processus diffus leucémiques, soit des formes à foyers circonscrits multiples, se rapprochant, bien davantage, des tumeurs du type myélome (STORR).

Ces considérations expérimentales sur la transmission des leucoses laissent entrevoir la possibilité de termes de transition entre le groupe des tumeurs localisées et le groupe des réactions leucémiques diffuses. OBERLING et GUÉRIN, en ce qui concerne l'érythroleucémie des poules, maladie à virus et différente en ceci des leucoses, ont pu même obtenir en partant du virus leucémique, de véritables sarcomes, voire même des épithéliomas.

Ces recherches récentes de pathologie comparée jettent un jour nouveau sur les frontières indécises, qui séparent, chez l'animal, le groupe des leucémies de celui des tumeurs. Or, en matière de leucémies animales, les limites entre les myéloses leucémiques et les myéloses aleucémiques sont également mal tranchées, en sorte que pour ces dernières, se pose, au même titre, la question de leurs relations avec les processus néoplasiques, processus cancéreux en particulier. Est-ce à dire qu'on puisse assimiler les myéloses aleucémiques humaines à celles de la souris ou de la poule ? Un rapprochement trop étroit serait sans doute exagéré et ne tiendrait pas assez compte des différences qui les séparent. L'on reste malgré tout tenté de leur accorder un certain lien de parenté.

2° *Expérimentation animale par les toxiques.* — Pour ne pas quitter le terrain de l'expérimentation animale, il faut maintenant citer les très nombreux essais qui ont cherché à reproduire les types de myélose, en se servant de différents produits toxiques.

Le benzol fut utilisé à la suite des travaux de P. E. WEIL et des recherches antérieures de MM. LANGLOIS et DESBOUIS, SELLING, LAUNOIS et LÉVY-BRUHL. Il a été appliqué expérimentalement par LIGNAC chez la souris où il déclanche des processus leucémiques riches en éléments blancs. Ces résultats expérimentaux sont à rapprocher de l'observation de myélose aleucémique de FIRKETT et SOUZA-CAMPOS (1921) où ces auteurs relèvent une intoxication du sujet par le benzol 4 ans avant le début de la maladie.

L'indol, corps voisin du benzol, a été employé par BURGELER, qui obtint toute la gamme des myélomaloses leucémiques et aleucémiques.

Le goudron. Jean BERNARD, dans sa remarquable thèse (1936), à l'aide d'injections intramédullaires répétées de goudron chez l'animal, produit au bout de quelques jours de polyglobulies avec érythroblastose et enfin dans un 2° temps, même de véritables leucémies. Il décrit, en particulier, des lésions de la rate qui simulent, y compris la présence des mégacaryocytes, celles décrites dans les myéloses aleucémiques.

La saponine. L'intoxication expérimentale par la saponine chez le cobaye et le lapin a donné à FIRKETT 1921, GANDOLFO 1925, VASATURO 1927, WUYTS, FABRIS 1931,

des réactions myéloïdes riches en mégacaryocytes, comme si la toxine saponinique détruisait les plaquettes san-

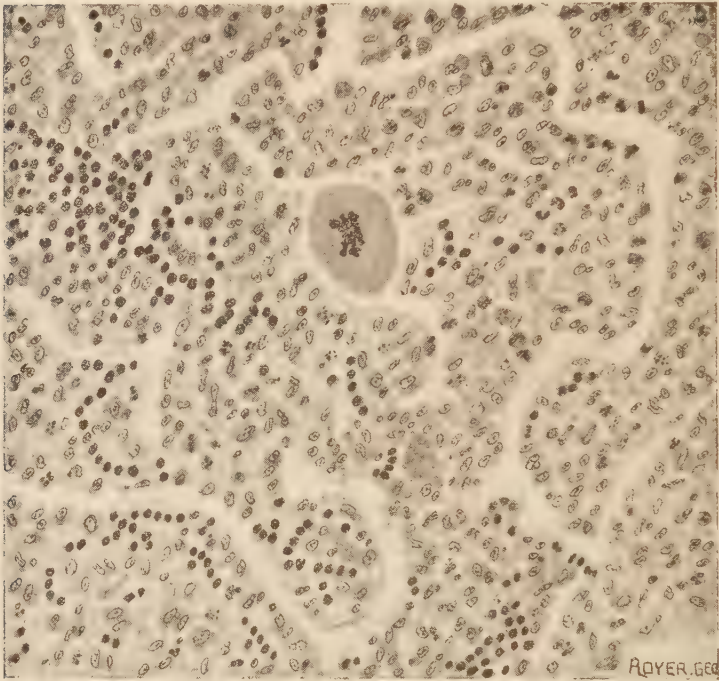


FIGURE 1.

Myélose aleucémique mégacaryocytaire expérimentale (Thèse Gillot). — Rate de lapin traité par des injections répétées de saponine. Le parenchyme splénique apparaît profondément modifié. On note sur un fond de réticulo-endothéliose diffuse, un mégacaryocyte au centre de la figure, des plages myélocytaires disséminées et enfin de petits îlots ou traînées érythroblastiques.

guines et donnait lieu à une active prolifération compensatrice de mégacaryocytes générateurs d'hématoblastes.

GILLOT, dans sa thèse inspirée par MM. FAVRE, CROIZAT et GUICHARD (1935) a repris cette expérimenta-

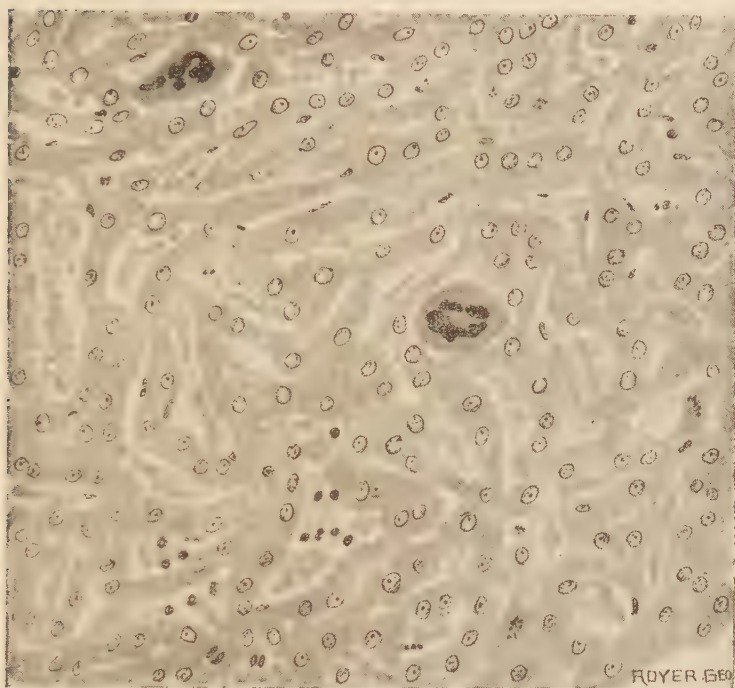


FIGURE 2.

Myélose aleucémique mégacaryocytaire expérimentale (Thèse Gillot). — Foie de lapin traité par les injections répétées de saponine. On remarque à l'intérieur des capillaires 2 mégacaryocytes et de petits îlots myéloïdes discrets.

tion par la saponine, il a vérifié les données apportées par FINKETT et en associant l'action du Thorium X à celle de la saponine a déclenché de grosses poussées érythroblastiques chez l'animal.

En résumé, l'étiologie et la pathogénie des myéloses aleucémiques demeurent encore pleines d'obscurité.

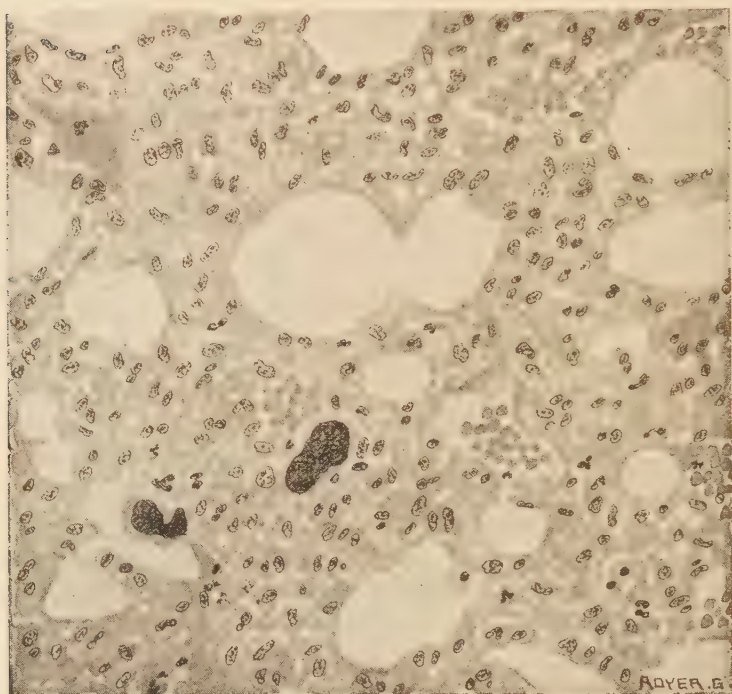


FIGURE 3.

Myélose aleucémique mégacaryocytaire expérimentale (Thèse Gillot). — *Parenchyme pulmonaire*. Au centre, on remarque 2 mégacaryocytes qui paraissent siéger dans la trame du réseau alvéolaire ; petites réactions des cloisons interalvéolaires (lapin traité par la saponine).

Leur problème est dominé par l'incertitude qui plane sur leur nature exacte. On ne sait encore, en effet, si elles doivent être classées parmi les affections d'ordre

inflammatoire ou si elles rentrent dans la catégorie des tumeurs. Les mêmes hypothèses se posent que pour les leucémies auxquelles elles semblent, par bien des carac-

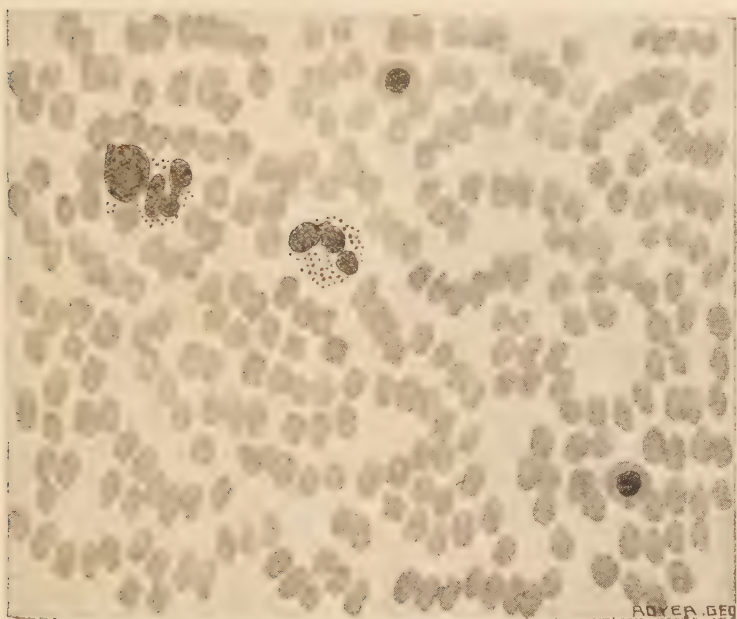


FIGURE 4.

Myélose aleucémique mégacaryocytaire avec érythroblastose (Thèse Gillot). Etalement de sang d'un lapin traité par des injections associées de saponine et de thorium X. On remarque 2 globules rouges nucléés.

tères s'apparenter. Ceci explique qu'on ait pu faire intervenir dans leur genèse les mêmes causes étiologiques et en particulier les mêmes produits toxiques qui se sont révélés capables de déclancher des processus leucémiques.

Les partisans de la nature inflammatoire des myélomes ont au contraire cherché à faire jouer un rôle à la tuberculose dans son déclenchement. Selon leurs conceptions, la myélome ne serait alors qu'un processus hyperplasique simple, n'allant pas jusqu'à réaliser un processus tumoral.

On peut se demander, d'ailleurs, si des causes multiples n'interviennent pas et si des facteurs inflammatoire et infectieux ou toxique, par exemple, ne sont pas susceptibles de préparer préalablement le terrain et de favoriser le développement de réactions s'apparentant, quant à elles, aux réactions tumorales.

Anatomie pathologique

I. — ETUDE ANALYTIQUE

L'étude anatomique des myéloses aleucémiques est basée sur 21 protocoles d'autopsie recueillis parmi les 32 observations rapportées. L'étude de la rate a pu être réalisée grâce à la biopsie dans 16 cas où l'on pratiqua la splénectomie. De même, dans 3 observations, des fragments hépatiques furent prélevés directement lors de l'intervention : (DOWNEY-PALMER ; LANGERON ; P. E. WEIL, ISCH WALH PERLÈS). En outre, il a été tenu compte des renseignements apportés par les frottis de ponctions spléniques, hépatiques et médullaires.

Par ordre de fréquence, c'est la rate qui fut le plus souvent intéressée par la myélose. Les lésions hépatiques viennent au deuxième rang, elles ne manquent que dans 6 cas sur 32 (FIRKETT ; 2° DUBINSKAJA ; WEIL CHEVALLIER SÉE ; DUVOIR POLLET HERRENSCHMIDT ARNOLSON ; FLORENTIN GIRARD PICARD ; CHINI). La moelle osseuse ne participe pas constamment à la réaction myéloïde. Cependant, dans 20 observations où elle fut examinée, on la

nota 13 fois en pleine activité, soit dans plus de la moitié des cas. Quant aux ganglions, leur hypertrophie, souvent peu importante, localisée à certains territoires, fut relatée au cours de 10 observations.

Plus exceptionnelles sont les localisations rénales (Speroni Llambias ; Nauwerck Moritz ; Zadek ; Körner) ou pulmonaires (Speroni Llambias ; Körner) ; il s'agit alors le plus souvent de lésions microscopiques, qui passeraient inaperçues sans l'examen histologique.

Macroscopiquement, les altérations les plus visibles se voient à la rate et au foie.

La rate, en effet, est toujours très augmentée de volume. Dans la grande majorité des cas, son poids dépasse largement 1500 gr. Le poids maximum enregistré a été de 4.800 gr. (Olmer), le poids minimum de 600 gr. dans le cas de Körner, forme d'ailleurs atypique et qui s'apparente par certains caractères à la leucémie aiguë.

La capsule est parfois épaissie. Elle peut être le siège d'adhérences plus ou moins développées. La consistance de la rate est généralement ferme, plus rarement ramollie. A la coupe, la tranche est homogène, de coloration rouge foncé ou cuivrée (BIANCHI, VILLA), plus rarement brunâtre ou bleutée. Les corpuscules de MALPIGHI ont en général disparu. Parfois, existent des zones hémorragiques ou nécrotiques, qui tranchent sur le reste du parenchyme. Très fréquemment, on y relève d'assez nombreux infarctus ; plus exceptionnellement, de petits nodules jaunâtres, qui vont en général avec des infiltrations scléreuses plus ou moins apparentes et qui rappellent les nodules de GANDY-GAMNA.

Le foie est, lui aussi, le plus souvent hypertrophié. Son poids atteignait 3.500 gr. dans l'observation de P. E. WEIL, ISCH WALH PERLÈS. Dans la forme leucémique de BARTH, le chiffre s'élevait à 4.650 gr. La coupe paraît ordinairement rougeâtre, exceptionnellement, jaunâtre, comme infiltrée de graisse (WEIL, ISCH WALH, PERLÈS).

Quant à *la moëlle osseuse*, elle est d'aspect extrêmement variable. Dans la majorité des observations, la moëlle des côtes, mais même du fémur ou du tibia, est rouge vif. Cependant, en cas d'aplasie, elle est au contraire jaunâtre, grasseuse (FIRKETT, DUBINSKAJA).

Dans certaines variétés spéciales, *le squelette* subit, lui aussi, des modifications profondes, au point qu'on a rangé ces types de myélose dans une catégorie particulière, sous le terme d'ostéosclérose (HAGEDORN, NAUWERCK, ZADEK) ; la charpente osseuse est augmentée d'épaisseur et les cavités médullaires ainsi diminuées dans les os longs, les os plats présentant un épaississement de leurs parois : tels les os du crâne par exemple. Bref, l'on a affaire à une véritable transformation marmoréenne.

Les ganglions ne sont jamais considérablement développés. Ils siègent, quelquefois, dans les territoires périphérique (HUGONOT, SOHIER), ils ont pu être prélevés au niveau des hiles hépatiques et spléniques et trouvés dans le mésentère (HIRSCHFELD).

Tel est le bilan des constatations macroscopiques. Il faudrait y ajouter les lésions associées : foyers tuberculeux anciens ganglionnaires ou pulmonaires (qui sont loin d'être la règle).

Examen histologique. L'étude microscopique envisagera successivement les lésions de la rate, du foie, de la moëlle osseuse, des ganglions et des viscères. Ces lésions sont, en effet, surtout développées dans la rate.

LA STRUCTURE DE LA RATE est profondément modifiée. A un faible grossissement, l'on rencontre assez souvent des travées de *sclérose*, qui dissèquent le parenchyme, mais qui n'ont jamais et de loin l'importance des travées fibreuses rencontrées dans la fibro-adénie de BANTI. Cette sclérose est souvent orientée autour des vaisseaux. Elle renferme parfois des infiltrations pigmentaires ou pseudo-mycosiques du type GANDY-GAMNA.

Ces altérations fibreuses ne sont cependant qu'accessoiries, et d'ailleurs essentiellement contingentes dans le tableau histologique. Plus importantes sont les modifications que nous allons décrire maintenant. Elles portent surtout sur la pulpe rouge, qui prend un développement considérable et tend à étouffer les corpuscules lymphoïdes réduits à leur plus simple expression ou même complètement absents. Les lésions de la pulpe rouge sont essentielles. Sur un fond de réticulo-endothéliose se détachent des îlots à réactions myéloïdes diverses parfois entremêlées : myélocytaire, érythroblastique, mégacaryocytaire.

Le processus de *réticulo-endothéliose* consiste en une hyperplasie des cellules du réticulum des cordons et des sinus. Cette réticulo-endothéliose est d'ailleurs d'intensité variable. Quand elle est marquée, elle contribue à homogénéiser la pulpe splénique, en colmatant l'intérieur des cordons de Billroth et la lumière des sinus.

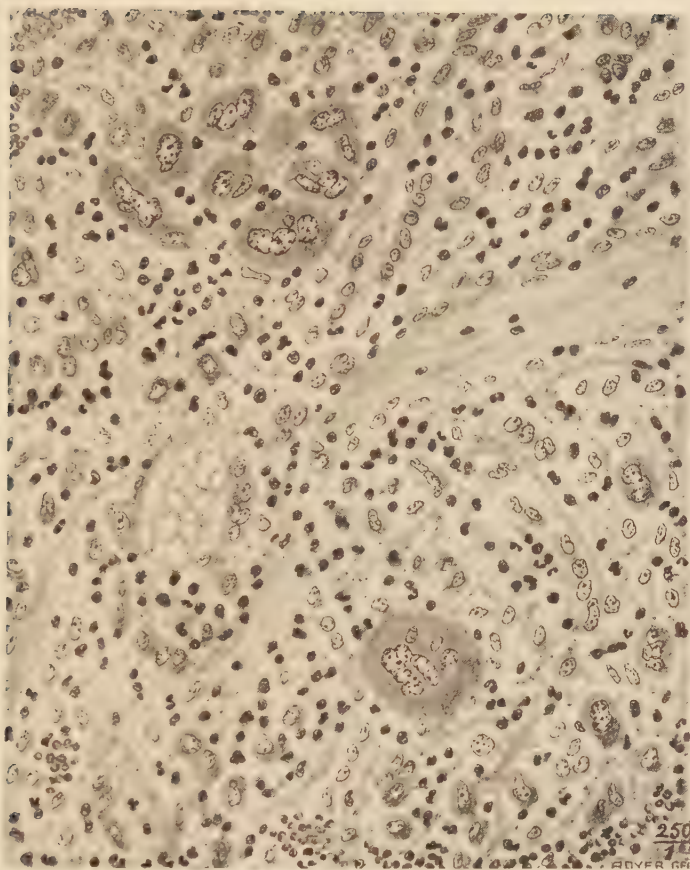


FIGURE 5.

Rate de myélose aleucémique mégacaryocytaire (malade du Pr Favre (Thèses Guichard et Dumont). Sur un fond de réticulo-endothéliose, on note la présence de grandes cellules parfois groupées en amas du type mégacaryocytaire ; on relève, en outre, des nappes myéloïdes composées de myélocytes jeunes et des zones riches en érythroblastes.

Les splénocytes peuvent en se multipliant et en se libérant désorganiser les mailles spléniques et estomper le dessin de la trame. Cette dernière est envahie par une foule d'éléments très jeunes, d'histiocytes, cellules mères du mésenchyme ou d'hémohistioblastes, ancêtres de la lignée sanguine. La réaction réticulo-endothéliale est souvent partielle, mais elle existe toujours à un degré variable. Sur ce fond de réticulo-endothéliose se dessinent des figures hématopoïétiques d'aspects divers.

Les colonies myéloïdes peuvent se disposer en nappes d'une certaine étendue : c'est le cas en particulier de certaines *plages riches en myélocytes* et qui se disposent en aires à limites, souvent indécises. On y rencontre des éléments blancs à divers stades, depuis le myéloblaste jusqu'au métamyélocyte et au polynucléaire adulte. Parfois la série éosinophile est largement représentée.

Quant à la série rouge, elle peuple des *îlots érythroblastiques* en général plus limités et plus nettement circonscrits que les plages myélocytaires toujours plus diffuses. Ces nids érythroblastiques sont souvent de dimensions assez réduites mais très riches en éléments. Ils se détachent très nettement sur le fond de réticulo-endothéliose. Leurs habitants se recrutent parmi les divers représentants de la lignée érythroblastique. Les formes les plus jeunes et les plus embryonnaires siègent souvent au centre des îlots. Elles sont à la naissance de cellules plus évoluées que l'on rencontre à la périphérie des îlots. Ces cellules marginales sont du type érythroblastique orthochromatique et précèdent le globule rouge adulte. L'on rencontre, d'ailleurs, voisinant avec

les normoblastes, des mégaloblastes de plus grande taille, éléments, comme on le sait, caractéristiques de l'hématopoïèse fœtale. Ils sont en général moins nombreux que les précédents.

Les dispositifs érythroblastiques n'ont pas toujours une systématisation aussi schématique. En effet, aux globules rouges adultes les proérythroblastes primitifs peuvent se mêler sans orientation aussi nettement centrifuge que dans les formations précédemment décrites. De même les myélocytes à divers stades peuvent être associés aux érythroblastes à l'intérieur des aires hématopoïétiques.

Enfin un 3^e ordre d'éléments intervient, facilement reconnaissable au caractère géant des cellules qui le compose. Nous voulons parler des *mégacaryocytes*. Ces derniers sont notés constamment dans les protocoles histologiques. Ils sont souvent très abondants jusqu'à prédominer dans certaines variétés où l'on peut parler d'une véritable culture de mégacaryocytes. Ils sont diversement répartis : tantôt ils apparaissent en saillie à l'intérieur des lumières des sinus plus ou moins modifiés, tantôt ils sont inclus dans les mailles du réticulum, tantôt enfin, et souvent, ils se pressent en quantité plus nombreuse dans les plages hématopoïétiques myéloïdes ou dans les nids érythroblastiques, dont ils peuvent occuper le centre.

Ces mégacaryocytes sont de types variés ; suivant leur âge il peut s'agir de mégacaryoblastes embryonnaires à noyau clair nucléolé commençant à se boursoufler et à bourgeonner, à réseau chromatinien lâche ; il faudrait en rapprocher les formes syncytiales, multinu-

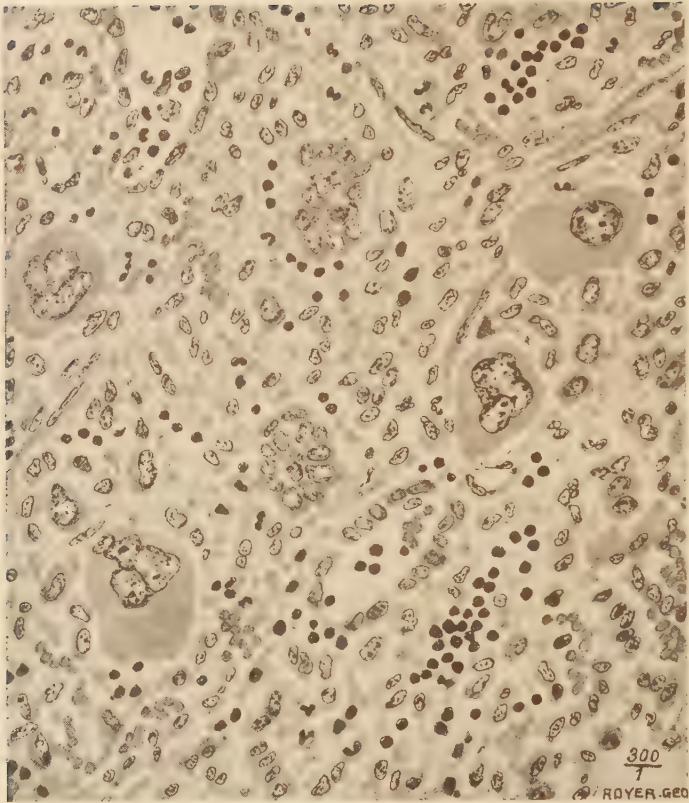


FIGURE 6.

Rate de myélose aleucémique mégacaryocytaire (Pr Favre). (Thèses Guichard et Dumont). Même aspect que la précédente : sur le fond de réticulo-endothéliose se retrouvent isolés des mégacaryocytes ; on note également la présence d'éléments myélocytaires, des polynucléaires et de petites colonies érythroblastiques.

cléées, signalées dans certaines observations (DUSTIN, O. WEIL) ; par la fusion de leurs noyaux elles sont peut-être à l'origine des types à noyau bourgeonnant classique ; un terme plus évolué de la série est le mégacaryocyte lymphoïde de Ferrata. Ici, le noyau perd son nucléole, tend à se condenser, le protoplasma plus abondant n'est plus basophile, les contours de la cellule sont souvent arrondis. Par transformations successives, cet élément aboutit au mégacaryocyte adulte à noyau très contracté, un peu déchiqueté, à protoplasma acidophile, qui contient dans son intérieur des plaquettes néoformées ; très voisins sont les mégacaryocytes pseudocaryokinétiques à chromatine en voie de pycnose. Toutes ces variétés ont été particulièrement bien décrites par BIANCHI dans sa remarquable observation.

Les lésions de la rate en bouleversent l'architecture dans son ensemble. Elles sont polymorphes, comme nous l'avons vu, elles se groupent au hasard des cas de façons diverses : telle ou telle production prenant le pas sur l'autre, et la proportion de chaque type d'éléments changeant avec les différents protocoles.

LE FOIE présente une physionomie histologique assez spéciale. Sauf de rares exceptions, les formations myéloïdes respectent l'espace porte et s'organisent à l'intérieur du lobule, souvent près de la zone sus-hépatique et de la partie moyenne. Il s'agit de groupes insulaires intra-capillaires ; les vaisseaux intertrabéculaires apparaissent distendus par ces colonies hématopoïétiques, qui s'y sont installées. L'on rencontre dans les îlots intra-capillaires de nombreux globules rouges nucléés

de types et d'âges variés, des myélocytes et enfin des mégacaryocytes, eux aussi à divers stades.

Le foie offre donc l'aspect d'une véritable reviviscence hématopoïétique et par bien des points rappelle le foie fœtal. Les lésions paraissent moins anarchiques, plus ordonnées que dans le parenchyme splénique. Elles ont un cachet très particulier et sont facilement reconnaissables. La mégacaryocytose tissulaire est souvent plus intense dans le foie que dans les autres organes.

LA MOELLE OSSEUSE, comme le laisse prévoir l'étude macroscopique, n'a pas une représentation histologique univoque. Dans nombre de protocoles, elle est riche en éléments des différentes lignées, et les mégacaryocytes y sont plus abondants qu'à l'ordinaire (WAITZ WARTER). Dans des cas plus rares, l'autopsie, au contraire, révèle une moelle aplasique grasseuse, pauvre en éléments jeunes, riche, par contre, en lympho-monocytes.

Il faut étudier, à part les moëlls d'ostéosclérose qui peuvent être aplasiques ou non, mais qui sont parfois riches en mégacaryocytes. Le tissu médullaire est parcouru de travées fibreuses, qui contribuent avec l'ostéite condensante à donner à cette variété anatomique un aspect histologique particulier.

LES GANGLIONS LYMPHATIQUES renferment eux aussi des formations hématopoïétiques bariolées du type myéloïde, mégacaryocytes y compris.

QUANT AUX REINS ET AUX POUMONS, dans les rares compte-rendus histologiques où on parle de leurs lésions, il n'y est signalé, en général, que la présence de

seuls mégacaryocytes : la lignée myélo-érythroblastique faisant défaut.

II. — ETUDE D'ENSEMBLE

L'analyse des différentes réactions histologiques a ainsi permis de décrire dans les divers organes hématopoïétiques, outre un processus de réticulo-endothéliose plus ou moins marquée, trois ordres de productions : l'une myélocytaire, l'autre érythroblastique, la 3^e mégacaryocytaire. L'importance respective de ces formations est difficile à établir. En effet, cette question ne peut être résolue qu'en partant d'une étude cytologique suffisamment précise, difficile à réaliser sur les coupes histologiques, où l'on sait combien il est malaisé de distinguer entre elles, les cellules jeunes sanguiformes, myélocytaires ou proérythroblastiques. Seuls les frottis parviennent, en l'absence de procédés histologiques suffisamment électifs, à mieux différencier les diverses cellules de la lignée hématopoïétique. Comme le fait remarquer justement P. E. WEIL, on a pu confondre la série érythroblastique jeune avec les myélocytes embryonnaires. De ce point de vue, les ponctions actuellement plus couramment pratiquées ont apporté de précieuses lumières à la question.

Il n'est pas douteux que l'hématopoïèse rouge occupe une place de premier plan dans l'hypergénèse sanguine de ces états de myélose. P. E. WEIL y a, avec raison, insisté. M. le Professeur FAVRE et ses élèves ont attiré, à juste titre, l'attention sur l'énorme et presque constante

mégacaryocytose qui caractérise de telles maladies hématopoïétiques. La réaction myélocytaire semble cependant également essentielle et parfois même prédominante dans le contexte histologique. On ne saurait la faire simplement dépendre d'une sorte d'irritation réticulo-endothéliale provoquée par l'érythroblastose, qui serait le phénomène primordial.

Il est extrêmement difficile de classer les observations d'après la prépondérance lésionnelle de ces différentes séries hématopoïétiques, compte tenu de tous les obstacles qui s'offrent à une étude cytologique suffisamment précise.

Grosso modo, d'une façon un peu schématique et arbitraire, on pourrait dire que, parmi les observations relatées, dans 18 cas la réaction myélocytaire ou mégacaryocytaire (1) prend le pas sur la réaction érythroblastique ; dans 9 cas au contraire, la réaction érythroblastique vient au 1^{er} rang. Ont été mis à part les 3 cas d'ostéosclérose.

1

Rathery,	Gaudier, Houcke,
Michaelis,	Favre, Croizat, Guichard,
Beauvy,	Weil, Chevallier, Sée,
Donhauser,	Dustin, O. Weil,
Hirschfeld,	Carnot, Caroli, Busson,
Goldschmid, Isaac.	Florentin, Girard, Picard,
Firkett, Souza-Campos,	May, Layani, Isch-Wahl,
Bianchi,	Kipfer,
Cas 1 Dubinskaja,	Chini.
Cas 2 Dubinskaja,	

(1) Goldschmid et Isaac parlent de 54 mégacaryocytes dans

2

Villa,	Hugonot, Sohier,
Speroni, Llambias,	Waitz, Warter,
Downey, Palmer, Powell,	Duvoir, Pollet, Herrens-
Langeron, Favre, Croizat,	midt, Arnolson,
Guichard,	Weil, Isch-Wahl, Perlès,
Olmer, Paillas,	Scemana.

3

Nauwerck, Moritz,
Hagedorn,
Zadek.

Aux 18 cas à prédominance myélocytaire ou mégacaryocytaire, on doit ajouter les observations voisines de BARTH et KÖRNER, considérées par ces auteurs comme de véritables leucémies, mais qui semblent en réalité à la limite des myéloses.

L'association à l'érythroblastose d'une prolifération myélocytaire, en principe constante, voire même parfois prédominante et enfin d'une mégacaryocytose, qui peut elle-même prendre le premier pas dans le tableau histologique, plaide en faveur du groupement de ces états dans le cadre large des myéloses, cadre qui englobe ces réactions différentes. C'est en partant de ces considérations, que MM. FAVRE, CROIZAT, GUICHARD ont adopté le terme de myélose plutôt qu'érythroblastose pour qualifier de telles lésions ; ce dernier terme, même si on lui

un seul champ microscopique ; MM. Favre, Croizat, Guichard, avec oculaire 3 et objectif 5 ont vu 12 mégacaryocytes dans le même champ.

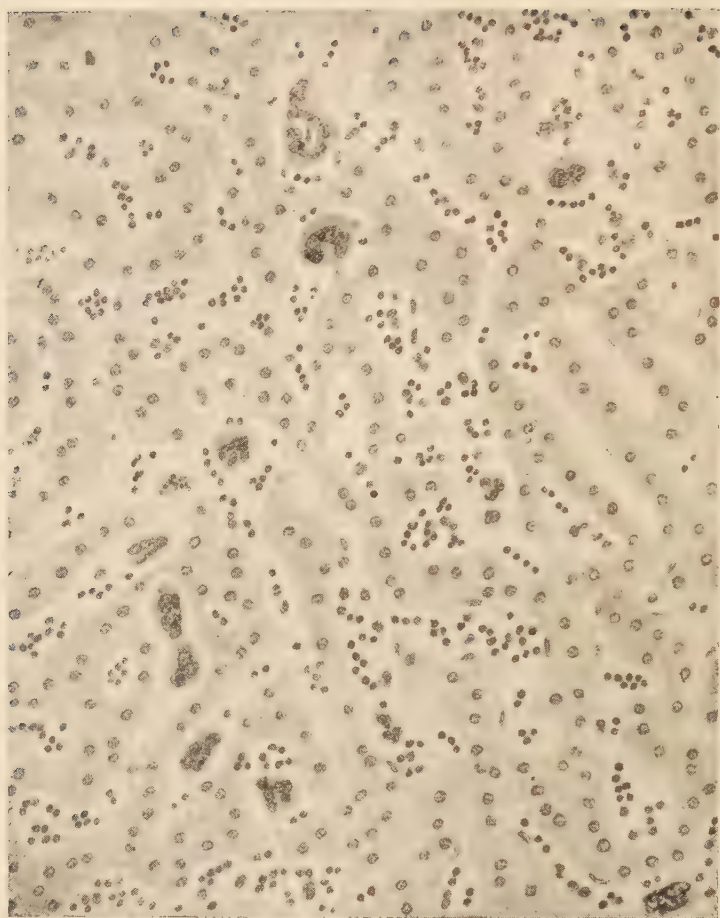


FIGURE 7.

Foie de myélcse aleucémique mégacaryocytaire. On remarque à l'intérieur des capillaires hépatiques des mégacaryocytes disséminés et, en outre, de petits îlots hématopoïétiques également situés à l'intérieur des capillaires.

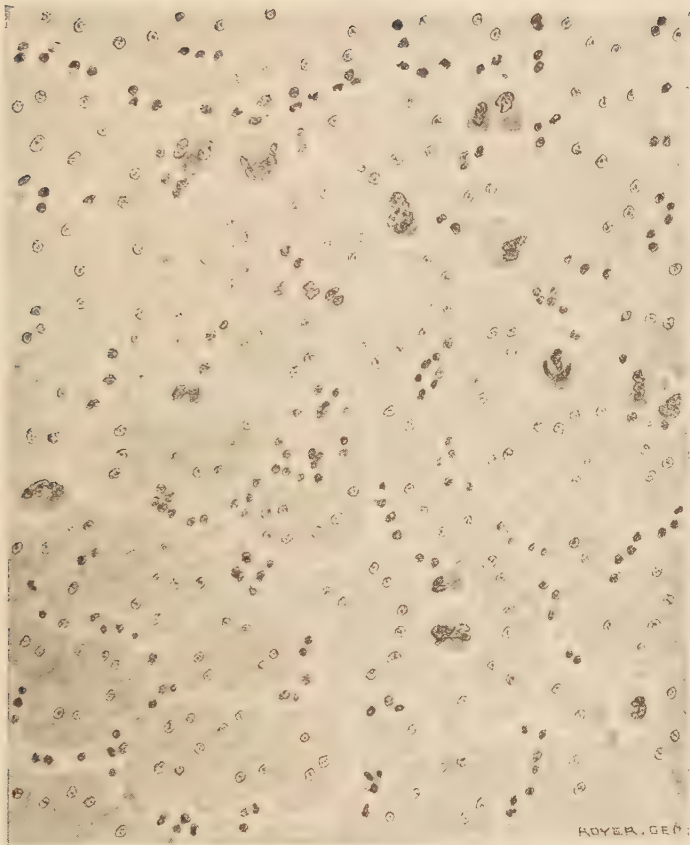


FIGURE 8.

Leucémie myéloïde. Foie. L'aspect de la coupe rappelle par bien des points celui de la figure précédente. On rencontre également à l'intérieur des capillaires hépatiques de nombreux mégacaryocytes et aussi des filots myéloïdes. Cette leucémie était particulièrement riche en mégacaryocytes.

accorde la signification large qui lui est dévolue en embryogénèse, risque de prêter, en effet, à confusion et même d'exclure de la définition certaines variétés à polarité érythroblastique atténuée et seulement secondaire dans le tableau histologique (WAITZ WARTER). MM. FAVRE, CROIZAT, GUICHARD, ont pu rencontrer, en effet, dans des observations inédites, des aspects histologiques avec une telle prédominance des mégacaryocytes, qu'on pouvait parler de véritables « mégacaryocytomes », la signature myéloïde rouge n'étant qu'accessoire. Ces véritables « mégacaryocytomes » rentrent, en réalité, dans le groupe des myéloses. Ainsi compris, ces mégacaryocytomes englobent, d'ailleurs, vraisemblablement, un certain nombre de cas rangés parmi les splénomes à grandes cellules, décrits par MÉNÉTRIER.

Ces raisons militent en faveur du terme de *myélose* appliqué à ces très nombreuses variétés hématopoïétiques qui gardent entre elles un air de famille, dut-on, afin de distinguer entre elles les formes nuancées de ces myéloses, les désigner, suivant leur polarité principale, du qualificatif de *myélocytaire*, *érythroblastique*, *mégacaryocytaire* ou encore *totale*. Ce serait ajouter une étiquette précise à la définition de ces types, distincts par de simples orientations de leur formule, sans opposition de nature. Il est, par ailleurs, certain que le groupe des myéloses comprend, comme nous en possédons des exemples, des observations où une seule lignée intervient sans combinaison des séries voisines.

III. — HISTOGÉNÈSE

L'évolution histologique des myéloses aleucémiques n'est pas encore élucidée. Son étude pose un certain nombre de problèmes : ils touchent à la nature même de la maladie et à ses relations avec d'autres affections hématopoïétiques qui, à la fois s'en écartent et s'en rapprochent.

Quelques auteurs ont considéré que les myéloses aleucémiques commençaient par être une maladie de la rate ; les lésions essaïmeraient vers le foie en une deuxième étape, enfin vers la moelle osseuse au dernier terme de l'évolution.

La constance de l'atteinte splénique, la grande fréquence des lésions hépatiques, la rareté relative de la participation médullaire plaideraient pour une telle hypothèse. Il faut reconnaître cependant que la splénectomie n'empêche pas l'évolution ultérieure de la maladie comme dans les cas de VILLA et de P. E. WEIL, ISCH-WALH, PERLÈS. Cette sorte d'immunité médullaire opposerait la myélose aleucémique à la leucémie myéloïde. Dans cette dernière, la prolifération médullaire est absolument constante et pour P. E. WEIL, ce caractère permettrait de l'opposer aux érythroblastoses, maladies du couple hépato-splénique reproduisant les conditions de l'hématopoïèse fœtale à son stade hépato-splénique.

Un autre trait de la myélose aleucémique la distingue anatomiquement du processus leucémique vrai : c'est le

polymorphisme de ses productions hématopoïétiques. La leucémie myéloïde est polarisée surtout dans le sens myélocytaire alors que la myélose aleucémique est faite d'une efflorescence d'éléments variés appartenant à tous les composants de la série myéloïde normale, myélocytaire, érythroblastique, mégacaryocytaire. C'est une véritable *panmyélose*.

La leucémie myéloïde, elle, comprend dans ses lésions quelques éléments de la série rouge, les mégacaryocytes (1) y sont également décrits, mais ces habitants des néoformations leucémiques sont toujours en nombre discret et paraissent véritablement submergés sous le flux des myélocytes.

Certaines observations publiées sous le nom suggestif de leucémie à mégacaryocytes font cependant exception à la règle. Nous retiendrons particulièrement les cas de BARTH et KÖRNER que nous avons cru pouvoir rapprocher des observations des myéloses. On en trouvera les comptes-rendus détaillés plus loin. Dans ces deux observations, les protocoles histologiques indiquent, en effet, une proportion très considérable de mégacaryocytes ; quant au sang périphérique il est faiblement leucémique, comme si la présence en quantité importante de ces éléments géants réalisait une sorte d'obstacle à l'invasion

(1) Bizzozzero les avait signalés dans les capillaires hépatiques ; Letulle et Halbron, dans les poumons, les ganglions et l'intestin d'un sujet atteint de leucémie avec myélomes intestinaux. Ménétrier et Aubertin rendent classiques ces faits. Muller, Lubarsch, Aschoff, Hinderburg, Schwarz, Steinberg, Meyer et Hernick, Klein, Goroncy les signalent également.

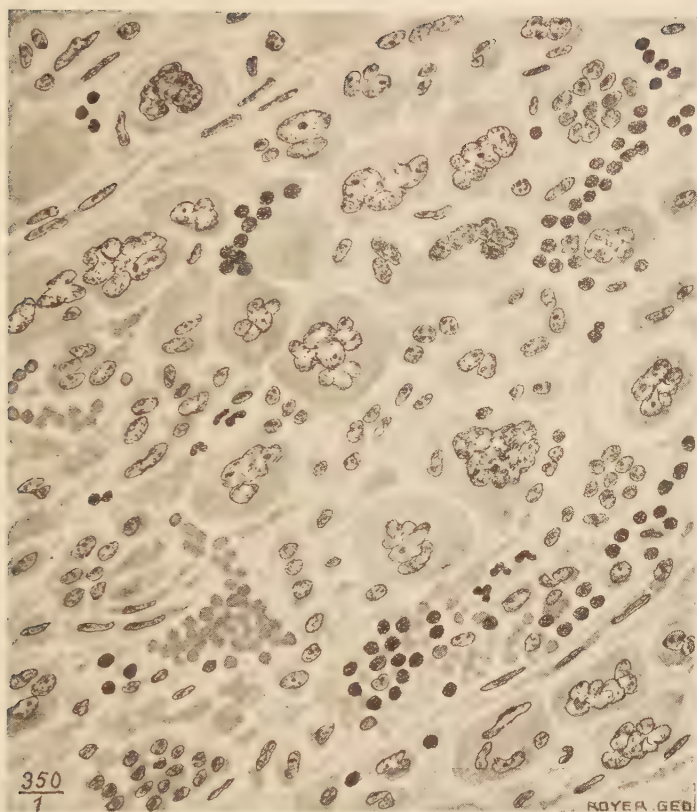


FIGURE 9.

Rate de myélose aleucémique mégacaryocytaire étiquetée splénome. On est frappé par l'abondance des cellules mégacaryocytaires qui parsèment la préparation. La présence de petits îlots érythroblastiques oriente cependant vers le diagnostic de myélose aleucémique particulièrement riche en mégacaryocytes.

leucémique. On sait que BIANCHI avait émis l'hypothèse d'une sorte de macrophagie exercée par ces grandes cellules au dépens des autres lignées sanguines. On soutint également, pour expliquer l'absence d'inondation périphérique des éléments leucémiques, que les mégacaryocytes par leur volume obstruaient les lumières vasculaires et empêchaient ainsi l'exode des cellules leucémiques vers le sang. Quelque fantaisiste que puisse être cette dernière interprétation et quelle que soit l'explication du phénomène, on doit reconnaître que les processus leucémiques riches en productions mégacaryocytaires ont en général un faible retentissement sur le sang périphérique.

Une autre particularité sépare la myélose aleucémique de la leucémie myéloïde, c'est la moindre diffusion des néoformations hématopoïétiques. Ces dernières, dans chaque organe, gardent une distribution plus *insulaire* moins uniforme ; de même dans l'ensemble du système hématopoïétique tout entier, elles demeurent plus électivement localisées à certains appareils. C'est ainsi que pour P. E. WEIL la moelle échapperait à l'invasion myéloïde. Nous avons vu plus haut qu'en réalité la moelle est loin de faire toujours exception. On ne peut cependant nier aux myéloses aleucémiques une distribution plus parcellaire que celle de la myélose leucémique.

Est-ce à dire qu'il n'y ait pas certaines analogies entre les lésions anatomiques de la leucémie myéloïde et celles des cas rapportés. En réalité, leur aspect histologique reste comparable par bien des points, mises à part les différences signalées dans les lignes précédentes. Les figures hématopoïétiques rencontrées dans le

parenchyme hépatique sont du même type que celles des leucémies, au point qu'à un premier examen, le même diagnostic vient à l'esprit.

Les faits de transformation possible des myéloses en leucémie, comme le prouve l'observation de VILLA et

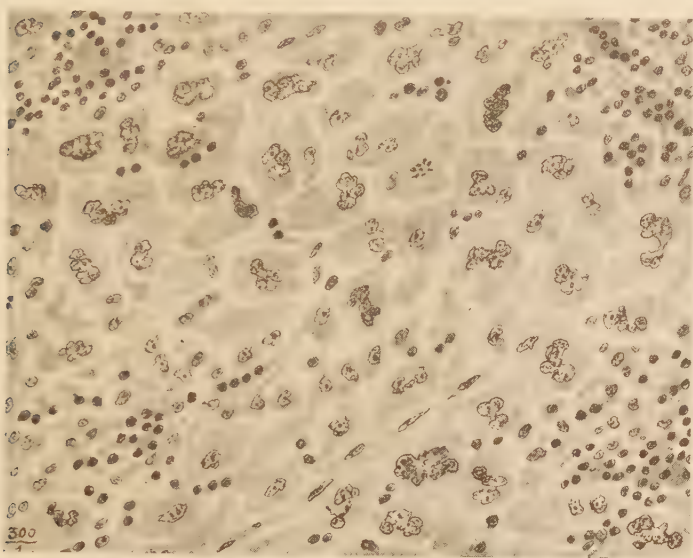


FIGURE 10.

Rate de myélose aleucémique mégacaryocytaire étiquetée splénome. Aspect comparable à celui de la figure précédente.

celle de WEIL, ISCH-WALH, PERLÈS, constituent encore un argument en faveur d'une certaine parenté entre ces affections sanguines.

Nous avons vu dans le chapitre précédent qu'en dehors des analogies anatomiques, l'expérimentation avait

apporté des preuves des liens qui unissent les myéloses leucémiques et aleucémiques. Enfin, les mêmes agents (tel le goudron) peuvent déterminer chez l'animal des réactions dirigées au gré des circonstances dans le sens de la série rouge ou dans le sens de la série blanche, ces réactions méritent de ce fait le nom d'érythroleucémie et témoignent ainsi du polymorphisme qui règne dans les productions hémalo-poïétiques des ces processus expérimentaux. De même, suivant le mode d'inoculation et la quantité des produits injectés on peut assister à des variations dans l'extension des lésions.

Il serait d'ailleurs nécessaire, pour se faire une opinion exacte sur le cycle évolutif des myéloses aleucémiques, de connaître comme pour les leucémies, quelle est l'essence même de cette hypergénèse hématopoïétique. Est-ce un phénomène d'irritation inflammatoire du système sanguiformateur, est-ce déjà une réaction tumorale, est-ce dans certains cas d'aplasie médullaire une réaction compensatrice hépato-splénique ou encore la simple irritation inflammatoire peut faire le lit à la transformation tumorale ? Le point de départ du processus est-il localisé en une seule région du système hématopoïétique, la rate par exemple ; est-il d'emblée pluricentrique ? C'est, à propos des myéloses, reprendre les discussions qui se sont élevées au sujet des leucémies. L'on sait qu'à leur endroit RANVIER, NOEGELI, FERRATA sont partisans de l'origine pluricentrique de la maladie, tandis que BARD, BANTI, STORTI inclineraient, comme dans le cancer, vers un point de départ local, avec diffusion secondaire généralisée à tout l'appareil hématopoïétique.

En matière de myélose aleucémique, il est prématuré de conclure ; peut-être ne s'agit-il que de simples réactions hyperplasiques ?

La genèse locale des mégacaryocytes, aux dépens des cellules réticulaires a pour elle de très forts arguments, comme l'on peut s'en convaincre à l'examen de la rate et du foie (BIANCHI, DOWNEY-PALMER, GAUDIER et HOUCKE, FAVRE).

Etude clinique et hématologique

I. — SYMPTOMATOLOGIE

L'affection frappe, comme nous l'avons vu, surtout l'âge adulte, entre 40 et 60 ans.

Son début est plus souvent très insidieux, en sorte que la maladie est, à l'ordinaire, surprise à un stade déjà avancé de son évolution. Elle se manifeste, en effet, par des *signes subjectifs*, qui restent le plus souvent discrets. Le malade se plaint assez fréquemment de douleurs de l'hypocondre gauche, souvent irradiées à l'épigastre. Ces douleurs sont rarement vives. Elles consistent plutôt en des sensations de pesanteur. Elles sont parfois exagérées par la station debout, par l'inspiration profonde ou encore par l'absorption des repas. Cette période douloureuse peut durer des années sans attirer très effectivement l'attention du malade. Dans l'observation de LANGERON la patiente portait, depuis deux ans, une ceinture à cause de douleurs abdominales. La malade de VILLA accusait depuis 8 ans des sensations pénibles de l'hypocondre gauche et elle avait senti, à la palpation dans son côté, un corps un peu dur qui ne l'avait

pas autrement alarmée. Chez la malade de DUVOIR, on avait découvert 8 ans auparavant au cours d'une fièvre typhoïde, une rate déjà d'un certain volume. Dans le cas de DUBINSKAJA, les phénomènes douloureux dataient de 10 ans. Le malade de WAITZ et WARTER avait présenté de violentes douleurs épigastriques, mais il était porteur de lithiase vésiculaire.

Inversement, la découverte de la rate peut être purement fortuite chez les malades qui n'ont pas souffert ou qui ne se plaignent que depuis quelques semaines.

Parfois, c'est l'asthénie et le retentissement sur l'état général, l'amaigrissement, la pâleur qui alertent le malade. Mais, en général, ces divers signes sont peu accusés et ne tiennent qu'une place relative dans le tableau clinique, sauf *l'anémie* qui, peu marquée au début, va souvent s'accroissant et peut atteindre un degré très élevé.

En effet, ce sont, avant tout, les données de l'examen qui tiennent le premier plan de la scène.

La palpation de l'abdomen fait découvrir *une grosse rate* qui encombre toute la partie gauche de l'abdomen et déborde en avant sur la ligne médiane. Elle descend dans la fosse iliaque gauche et va fréquemment jusqu'au pubis. Cette hypertrophie splénique considérable évoque immédiatement l'idée de leucémie. La rate est en général lisse, peu douloureuse à la palpation. Elle est augmentée de volume dans son ensemble ; elle est parfois couchée un peu obliquement.

Le foie déborde très souvent les fausses côtes de 2 à 3 travers de doigt. Son bord est nettement perceptible, sa limite supérieure est remontée dans le thorax. Par contre

il n'existe ni circulation collatérale, ni ascite, sauf de rares exceptions.

Les ganglions ne sont pas augmentés de volume, sauf dans quelques observations où l'on rencontre aux grands carrefours lymphatiques une micropolyadénopathie toujours discrète.

Tout se résume, en somme, en hypertrophies conjuguées du foie et de la rate avec splénomégalie prédominante.

La fièvre est absente, sauf parfois des élévations thermiques survenant d'ailleurs à un stade terminal.

Quant à la diathèse hémorragique, elle fait sa preuve dans quelques observations par du purpura apparaissant à diverses phases de la maladie (DOWNEY-PALMER, POWELL ; VILLA ; DUSTIN, O. WEIL ; ZADEK ; KÖRNER) ou encore par des métrorragies et des épistaxis (DUVOIR et POLLET, OLMER ; WEIL, ISCH-WALH, PERLÈS ; KÖRNER), des hémorragies rétinienne (MICHAELIS) ou enfin par des hémorragies digestives : entérorrhagies (MAY LAYANI ; HUGONOT, SOHIER), hémalémèses (FLORENTIN, GIRARD, PICARD). Ces derniers auteurs ont insisté sur ces complications de la myélose.

II. — HEMATOLOGIE

Les données hématologiques sont loin d'apporter toujours la solution du diagnostic. En présence des constatations cliniques, on s'attend en effet à trouver une formule sanguine leucémique. Or, les résultats de l'exa-

men, nullement caractéristiques, se présentent sans aucune unité et sous des aspects multiples. Il est nécessaire de passer en revue les différents éléments et d'en indiquer les proportions diverses.

LE NOMBRE DES GLOBULES ROUGES est des plus variable. Dans certaines observations, au moins à un stade de l'évolution, l'anémie est absente. C'est ainsi que dans un tiers des cas recueillis les hématies dépassaient 4.000.000. Dans 7 autres seulement, les chiffres s'échelonnaient au-dessous de 2.000.000. Nous citerons parmi les taux les plus bas, ceux de DUSTIN, O. WEIL : 740.000 et de HAGEDORN : 680.000.

Généralement, *l'anémie est modérée*. Elle s'installe souvent à la faveur de la longueur de l'évolution. Il s'agit d'anémie assez souvent hyperchrome. La valeur globulaire est tout au moins voisine de l'unité.

LE NOMBRE DES GLOBULES BLANCS est habituellement augmenté. La *leucocytose* dépasse 10.000 dans 21 cas sur 32. Elle peut aller à des chiffres véritablement leucémiques ou subleucémiques : tels ceux de VILLA 80.000, de RATHERY 43.000, de BARTH 36.000. Les numérations de 20 à 30.000 sont loin d'être exceptionnelles. Cette leucocytose existe dans 14 observations avant toute splénectomie. Dans 4 cas des chiffres élevés furent notés dans les jours ou les semaines qui ont suivi l'intervention, mais n'ont pu être contrôlés ultérieurement. Or, l'on sait l'influence habituelle de l'ablation de la rate sur le chiffre leucocytaire dans les semaines qui suivent l'opération. Dans 3 cas, l'hyperleucocytose sembla déclanchée par la splénectomie, mais ne cessa de croître même

plusieurs mois après l'ablation de la rate ou tout au moins de se maintenir élevée : (LANGERON, VILLA, DUVOIR).

Inversement, dans le tiers des observations, on relève au contraire, de la leucopénie, le nombre des globules blancs étant inférieur à 6.000, avec comme chiffres extrêmes 800 (FLORENTIN).

Chez les mêmes malades on peut, d'ailleurs, à diverses périodes, noter des variations importantes dans la leucocytose, au point que chez certains sujets on a vu la leucopénie faire place à des taux élevés : tel est le cas de VILLA où la numération globulaire s'éleva de 5.000 à 80.000 leucocytes, le malade subissant une véritable évolution leucémique.

LA FORMULE.

La polynucléose n'est pas très habituelle. On ne la relève que dans 7 cas sur l'ensemble des observations. Elle dépasse alors 70 avec comme maximum le nombre de 94 (FAVRE), chiffre enregistré après la splénectomie. En règle générale les polynucléaires sont le plus souvent diminués. Il n'y a pas de parallélisme entre la polynucléose et l'hyperleucocytose. Les pourcentages les plus forts de polynucléaires dans les formules ne correspondant pas toujours aux taux les plus élevés de la numération globulaire. C'est ainsi que dans le cas de HUGONOT SOHIER, malgré une leucopénie à 4.600, on relève une polynucléose à 88 %.

L'éosinophilie n'est également pas habituelle : dans 7 cas seulement elle dépasse 3 %.

Les *lymphocytes* sont également en proportions variables : tantôt fortement augmentés, dépassant 30 %

de la formule (il en est ainsi dans 9 protocoles, le taux atteignant même 76 % chez MICHAELIS), tantôt au contraire, mais plus rarement, au-dessous de la normale (ainsi dans 4 observations, réduits même à 0,33 dans le cas de RATHERY).

Le chiffre des monocytes est souvent diminué (9 cas) parfois, mais plus rarement augmenté (BEAUVY 35 %, DUVOIR 52 %).

Très fréquemment se rencontrent des éléments anormaux en quantité plus ou moins importante. Les *myélocytes* ne font défaut que dans 9 cas. Dans les autres, ils existent à des taux divers : 7 fois ils dépassent 10 %.

Les *globules rouges nucléés* ne manquent également que dans 8 cas. Dans 12 observations, ils sont en quantité assez importante, s'élevant au-dessus de 3 %, jusqu'à atteindre 36 %. Les chiffres les plus forts ont été enregistrés d'ailleurs après splénectomie (SPERONI, DUVOIR, OLMER).

Les normoblastes prédominent généralement sur les mégaloblastes.

Outre ces globules anormaux, *l'anisocytose*, *la poïkilocytose*, *la polychromatophilie* sont notés dans les 2/3 des observations.

EXAMEN DE SANG.

L'EXAMEN DE SANG ne révèle pas de fragilité globulaire, dans les cas où elle a été recherchée (FAVRE, FIRKETT, WAITZ, FLORENTIN, DUVOIR, MAY).

Les temps de saignement et de coagulation sont aussi signalés chez quelques malades. Six fois le temps de saignement a été mesuré. Il est anormal dans 4 cas at-

teignant 9' (HUGONOT), 10' (WEIL, CHEVALLIER, SÉE), 17' (DUSTIN), chez ce malade, le signe du lacet étant positif, 56' enfin dans le cas de DUVOIR. Dans les mêmes observations, le temps de coagulation a été relevé à peu près normal, sauf par HUGONOT et SOHIER qui l'ont vu monter à 30'.

L'irrtractilité du caillot n'a pas été étudiée d'une façon systématique. Elle a été cependant signalée par OLMER.

Quant au nombre des plaquettes, il est indiqué dans 8 observations où il s'échelonne entre 30.000 et 400.000 ; exceptionnellement, immédiatement après la splénectomie DUVOIR compte 4.000.000.

A l'examen du sang, il faut ajouter les renseignements apportés par les splénogrammes, hépatogrammes et myélogrammes.

LES PONCTIONS.

Les *splénogrammes* diffèrent profondément du barème normal. On y voit apparaître de très nombreux éléments myéloïdes jeunes au détriment de la série lymphomonocytaire. Ils ont été effectués dans les observations de WEIL ISCH-WALH PERLÈS, DUVOIR POLLET, CARNOT CAROLI, MAY LAYANI, WAITZ WARTER, HUGONOT SOHIER. Suivant les cas, le chiffre des polynucléaires s'est échelonné approximativement de 10 à 60 %, celui des myélocytes de 11 à 22 %, celui des normoblastes de 0 à 37 %, celui des mégalo blastes de 0 à 45 %.

Les proportions des globules rouges nucléés et des myélocytes se sont montrées différentes. Dans les cas de WEIL, I. W. PERLÈS, de DUVOIR-POLLET, de WAITZ-

WARTER et de HUGONOT-SOHIER, le nombre total des hématies nucléées a dépassé celui des myélocytes. Inversement dans les observations de CARNOT-CAROLI et de MAY-LAYANI, les myélocytes sont prédominants. La série granuleuse, y compris les polynucléaires a dépassé 4 fois sur 6 les globules rouges nucléés.

Les *hépatogrammes* donnent des résultats comparables aux *splénogrammes*. Ils sont cependant un peu plus riches, que ces derniers, en hématies nucléées.

Quant aux *myélogrammes*, dans les rares cas où on en fait état, ils reflètent une aplasie médullaire partielle (DUVOIR et POLLET ; MAY LAYANI ; WEIL, ISCH-WALH, PERLÈS). Le myélogramme de VILLA, au contraire, est le témoin d'une myélo-érythropoïèse assez intense.

Dans les différents frottis de ponctions, les mégacaryocytes sont assez souvent rencontrés, d'ailleurs en petite quantité.

Conclusions.

Si l'on veut établir le bilan des données hématologiques périphériques, on se rend compte qu'aucune règle fixe ne s'en dégage. Dans l'ensemble, il n'est aucun examen du sang circulant qui soit absolument normal. Les numérations et les formules, qui se rapprocheraient le plus des chiffres habituels, sont, peut-être, celles de BIANCHI, de GAUDIER et HOUCKE, de WAITZ et WARTER, de FLORENTIN et GIRARD, au début de l'observation du malade. Il est exceptionnel, en effet, que l'une des données hématologiques ne s'écarte pas des chiffres classiques : tantôt ce sera la numération des globules rouges, tantôt

le nombre des leucocytes, tantôt enfin le taux relatif des différents éléments, qui s'écartera de la normale.

Les formules sont assez souvent *paradoxales*. On notera, par exemple, la coexistence d'éléments jeunes myéloïdes avec une lymphomonocytose importante.

La présence de globules rouges nucléés ou des déformations globulaires attire fréquemment l'attention. Ces hématies peuvent d'ailleurs se voir sans anémie concomitante.

On pourrait dire qu'un certain désordre dans les chiffres et les proportions respectives des globules, désordre allant avec l'existence de quelques formes jeunes myélo-érythroblastiques, constitue, en l'absence de critère plus précis, un des meilleurs tests hématologiques de la myélose aleucémique.

A relire les compte-rendus anatomiques, il ne semble pas exister de relations constantes entre l'aspect et la formule des lésions anatomiques et leur reflet dans le sang circulant. En sorte qu'il n'est pas toujours possible de se faire, d'après l'examen de sang, une idée toujours exacte des désordres intimes des organes hématopoïétiques.

On a voulu accorder une valeur diagnostique importante à l'érythroblastose qui a servi à qualifier la maladie. Il s'agit là, sans conteste, d'une anomalie fréquente de la formule qui traduit bien souvent l'érythroblastose tissulaire. Mais cette perturbation du sang périphérique se rencontre dans nombre d'anémies et ne peut être considérée à elle seule comme pathognomonique.

L'introduction en clinique hématologique des ponc-

tions couplées a, au contraire, permis d'importants progrès diagnostiques en matière de myéloses aleucémiques. Grâce à ces méthodes, l'on a pu découvrir la véritable nature de ces états myéloïdes, à formule camouflée et à traduction périphérique bâtarde, atténuée et souvent paradoxale.

Diagnostic clinique

Pratiquement, le diagnostic des myéloses aleucémiques est difficile, en l'absence de critère apporté par la formule sanguine, formule, comme nous l'avons vu, très polymorphe.

L'introduction en hématologie des ponctions couplées a sans doute perfectionné nos moyens d'investigation et a permis dans certains cas un diagnostic précis. Ces ponctions révèlent, en effet, l'état des différents organes hématopoïétiques et leurs renseignements conjugués donnent une vue d'ensemble sur l'appareil tout entier.

C'est le problème des grosses rates, non leucémiques, qu'aborde le clinicien en présence des splénomégalies importantes rencontrées dans les myéloses.

On conçoit qu'une fois éliminée par la formule, la leucémie myéloïde dont l'idée vient la première à l'esprit, on puisse hésiter entre les hypothèses de kala-azar, de maladie de BANTI, de paludisme, d'ictère hémolytique ou enfin même de tumeur de la rate. Rentrer dans le détail de ces diagnostics serait passer en revue toute la pathologie splénique. Cependant, l'examen de sang des malades atteints de myélose peut simuler, en raison de

ses aspects multiples, le tableau hématologique de toutes ces variétés de splénomégalias.

Parfois la leucopénie à prédominance lymphomonocytaire évoque l'idée de Kala-Azar, de maladie de BANTI. Dans d'autres cas, la formule presque rigoureusement normale, fait croire à une affection locale de la rate. C'est dire toutes les difficultés qui entourent l'enquête clinique.

A l'opposé, chez d'autres malades, la myélose s'accompagne de perturbations sanguines plus importantes, frappant la série rouge ou la série blanche. Elle prend alors l'aspect des anémies spléniques ou bien elle simule des états subleucémiques.

L'examen clinique ne permet pas à lui seul de trancher le débat. Devant l'inconstance des données hématologiques périphériques, on reste souvent dans le doute jusqu'à la mise en jeu des ponctions hépato-spléniques ou médullaires ou même jusqu'aux renseignements fournis par la splénectomie et l'étude histologique de la pièce opératoire.

Il n'est pas nécessaire d'insister davantage sur l'utilité du spléno et de l'hépatogramme, révélateurs de l'érythromyélose tissulaire, et sur l'importance du myélogramme, différent de celui des leucémies ; il permet parfois d'innocenter la moelle osseuse et de rapporter sur le couple hépato-splénique la responsabilité de cette réaction hématopoiétique d'un type si particulier.

Sans méconnaître les services rendus par ces nouveaux modes d'investigation, il ne faudrait pas cependant refuser tout crédit à la formule du sang circulant, car si imprécise et mouvante qu'elle soit, on peut tirer

quelques renseignements de son examen attentif. Il est rare qu'elle ne soit par quelque côté paradoxale, associant par exemple une lymphomonocytose à l'apparition anormale d'éléments jeunes myélo-érythroblastiques, comme cela se rencontre dans nombre d'observations. C'est encore, plus rarement, la constatation d'une leucopénie avec polynucléose. On pourrait multiplier les exemples et imaginer d'autres curieuses combinaisons. Une légère touche myéloïde ou érythroblastique, l'atteinte de la série rouge, restent parmi les meilleurs critères périphériques de la myélrose.

Evolution et Traitement

Il est difficile de se faire une opinion sur la *durée de l'évolution* des myéloses aleucémiques. En effet, dans la majorité des cas, on manque de repères pour en fixer le début. Pendant longtemps la maladie passe inaperçue. En se fondant, cependant, sur les anamnestiques, l'on peut se rendre compte que son temps d'évolution est assez variable. Il se chiffre le plus souvent par de nombreuses années. Si l'on compare la marche des myéloses à celle des leucémies, on peut dire que *grosso modo* il s'agit d'affections encore plus chroniques que la leucémie myéloïde. C'est ainsi, que sur les 32 cas rapportés, 9 ont eu une durée supérieure à 3 ans. Certains se sont prolongés pendant 8 ans et demi (DrVOIR). 10 ans (DUBINSKAJA). La longue durée se voit en particulier dans les ostéoscléroses : HAGEDORN 8 ans, NAUWERCK 9 ans. Le délai moyen de l'évolution est de 2 à 3 ans dans les formes habituelles.

Ce délai peut être, du reste, beaucoup plus court. On le trouve inférieur à 6 mois dans 8 observations. On a pu même parler de formes aiguës (malades de SPERONI, de DUSTIN, de FIRKETT). Dans cette dernière observation, il faut remarquer cependant que le sujet avait été sou-

mis à une intoxication par le benzol, 4 ans auparavant et qu'on peut se demander si le début réel de l'affection ne remontait pas, en vérité, à cette date.

Le cas de KÖRNER s'apparente à la leucémie aiguë de type myéloblastique. Il s'agit là d'une sorte d'intermédiaire entre le cadre des myéloses et celui des leucémies.

CHINI s'est élevé contre l'assimilation des formes aiguës plus haut citées au groupe des myéloses. Il nous semble que cette objection n'est pas plus valable, en ce qui concerne les réactions aleucémiques, qu'en ce qui a trait aux leucémies vraies auxquelles on ne refuse pas le droit d'englober des variétés aiguës à marche rapide. L'expérimentation a d'ailleurs montré à STORTI que chez l'animal les mêmes processus suivant la dose et le mode d'inoculation des leucoses pouvait prendre une marche plus ou moins rapide ou, au contraire, ralentie.

Quelle que soit sa durée, l'évolution des myéloses semble toujours fatale à plus ou moins longue échéance, hormis les cas des malades perdus de vue au bout d'un certain temps ou dont l'amélioration n'a pas un recul suffisant. Cette échéance fatale rapproche ces myéloses de l'adulte de la leucémie. Elle les oppose à certains syndromes voisins observés chez l'enfant à la maladie de Von JAKSCH-LUZET (toutes variétés hématologiques susceptibles de guérison).

La mort survient dans des circonstances diverses par anémie, hémorragie, cachexie.

L'évolution spontanée peut être modifiée par la thérapeutique, dont il faut maintenant envisager les résultats.

Deux méthodes ont été proposées, qu'il faut étudier successivement : la splénectomie et la radiothérapie.

La splénectomie a été souvent tentée : 18 fois sur 32 avec le bilan suivant : 6 cas de survie au-delà de 3 mois, dans 12 autres, au contraire, l'exitus se produisit très rapidement, parfois même dans les heures qui suivirent l'intervention. La mort résulta alors soit d'un état de choc, soit de complications pulmonaires qui emmenèrent les malades dans un délai plus ou moins rapide (FLORENTIN, NAUWERCK).

Parmi les 6 cas qui survécurent au-delà de 3 mois, la malade de LANGERON, FAVRE, CROIZAT, GUICHARD fut perdue de vue 3 mois $\frac{1}{2}$ après l'opération, mais son état général était précaire ; celle de DOWNEY-PALMER mourut 4 mois et demi après, celle de DUVOIR et POLLET peut être considérée comme un succès relatif puisque au bout de 5 mois et demi elle put reprendre son travail, on ignore son sort ultérieur ; le malade de WAITZ WARTER succomba à une complication hépatique intercurrente d'origine lithiasique 8 mois après la splénectomie ; enfin le malade de WEIL, ISCH-WALH, PERLÈS est décédé au bout de 18 mois, le processus myéloïde ayant suivi son cours dans le parenchyme hépatique, qui s'hypertrophia considérablement. Quant au sujet de VILLA, son état subit une véritable transformation érythroleucémique : en 21 mois, le nombre des leucocytes passa de 5.000 à 80.000 et la formule s'enrichit en myélocytes et en érythroblastes.

Tout compte fait, la splénectomie doit être considérée comme une méthode discutable.

L'intervention déclanche dans les jours qui lui suc-

cèdent une poussée leucocytaire avec une augmentation des polynucléaires et une poussée érythroblastique. L'hyperleucocytose va parfois jusqu'à 50.000 globules, l'érythroblastose à 30 % et plus.

Quand elle est favorable, l'ablation de la rate améliore l'anémie. Les résultats ne sont pas toujours durables. L'hyperleucocytose persiste, quoique à un moindre degré, souvent jusqu'à la mort du malade.

Les plaquettes ont pu monter dans un cas jusqu'à 4.000.000 (DUVOIR).

Ces diverses réactions ne sont que l'exagération du phénomène hématopoïétique habituel, consécutif à la splénectomie qui consiste, comme on le sait, en une hyperleucocytose avec polynucléose et en une stimulation passagère de l'érythropoïèse. Il semble qu'au cours de la myélose aleucémique cette hypergénèse hématopoïétique secondaire soit particulièrement intense et prolongée.

Les succès, si relatifs qu'ils soient, de la splénectomie soulèvent la discussion de ses indications. P. E. WEIL s'est demandé si une intervention assez précoce ne serait pas susceptible d'arrêter l'évolution de la myélose mégacaryocytaire, en admettant que le processus de myélose ait son point de départ dans la rate et ne diffuse que secondairement vers le reste du système hématopoïétique. Il s'agit là d'une hypothèse, qui pour séduisante qu'elle soit n'a pas encore fait sa preuve puisque dans nombre de cas la myélose a continué son évolution après la splénectomie.

On peut se demander également si certaines variétés ne sont pas plus que d'autres justiciables de l'interven-

tion. Nous avons cherché si les résultats opératoires heureux correspondaient à des types hématologiques particuliers. Les 6 succès qui ont été enregistrés intéressaient des malades à formule à tendance leucopénique, ne dépassant pas, en tous cas, 8.000 globules.

Chez les 10 personnes mortes précocement après la splénectomie, 6 avaient une leucocytose entre 10.000 et 41.000. Deux des décès se produisirent cependant avec un chiffre de 800 (FLORENTIN) et de 1.200 (BEAUVY). Les 2 autres malades avaient environ 4.000 globules blancs (SPERONI et GAUDIER).

La myélocytose et l'érythroblastose n'ont pas paru avoir une signification pronostique préopératoire nettement définie.

Les données du sang périphérique, qui comme nous l'avons dit antérieurement, ne sont dans la myélose qu'un reflet extrêmement infidèle des lésions anatomiques, ne constituent donc pas, en matière d'indications opératoires une base solide sur laquelle on puisse tabler. Seule l'hyperleucocytose peut être considérée comme un signe retrouvé assez souvent dans les observations avec insuccès opératoire.

Le caractère des lésions anatomiques explique-t-il la gravité différente de la splénectomie suivant les cas ? On ne peut formuler encore à ce sujet que des hypothèses. Il semble cependant que les résultats heureux se recrutent surtout dans le groupe des myéloses à réaction érythroblastique tissulaire nettement dessinée. Il serait intéressant ultérieurement de se faire une opinion plus précise sur ces vues, qui manquent encore de critère certain.

L'énorme mortalité opératoire n'est sans doute pas très encourageante et n'était l'évolution spontanée toujours fatale de la maladie, on serait tenté de proscrire tout essai de splénectomie. Les quelques améliorations même passagères incitent cependant à reprendre la question, à essayer d'en préciser les indications opératoires suivant les conditions propres à chaque observation, en gardant l'espoir, que des cas plus précocement diagnostiqués viennent enrichir les statistiques de guérisons jusqu'ici bien réduites.

Le traitement radiothérapique a été, devant la gravité de la splénectomie, plusieurs fois utilisé (WEIL, ISCH-WALH, PERLÈS ; HUGONOT, SOHIER ; GOLDSCHMID, ISAAC ; FLORENTIN, GIRARD ; MAY LAYANI). La splénectomie a pu lui être associée.

L'influence de la radiothérapie a été quelquefois heureuse, témoin en particulier le cas de MAY LAYANI où elle semble avoir donné des résultats assez durables, mais l'amélioration n'est habituellement que partielle et très passagère. La rate diminue dans de faibles proportions, rétrocedant de $1/4$ de son volume chez le malade de WEIL, ISCH-WALH, PERLÈS. Le foie peut aussi légèrement diminuer, l'état général peut en tirer bénéfice. On note une diminution de la leucocytose qui peut être assez importante, mais aussi une certaine diminution des globules rouges. On a relevé une disparition des formes myélocytaires jeunes, les érythroblastes sont souvent, au contraire, peu modifiés.

Comme le fait remarquer P.-E. WEIL, l'action de la radiothérapie n'est jamais aussi manifeste que dans la leucémie myéloïde. Elle épuise rapidement ses effets.

En dehors des méthodes précédentes, l'arsenal thérapeutique semble bien réduit à sa plus simple expression.

L'hépathothérapie a été employée par FLORENTIN, HUGONOT, DUSTIN, OLMER. Elle semble avoir donné quelques satisfactions seulement à HUGONOT, SOHIER.

Les transfusions ont été utilisées à titre de traitement symptomatique de l'anémie et des hémorragies.

En résumé, mis à part quelques résultats d'ailleurs incomplets de la splénectomie, les tentatives thérapeutiques restent singulièrement décevantes, en face de l'évolution progressive et fatale de cette redoutable maladie hématopoïétique.

Discussion nosologique

Au terme de cette longue étude, il est nécessaire d'envisager qu'elle est la signification des états de myélose aleucémique. On serait tenté, dans un désir d'unification, de rapprocher les uns des autres toute une série d'observations, éparses dans la littérature, publiées sous des noms divers. C'est la raison qui nous a poussé à recueillir dans ce travail 32 cas, sans doute différant entre eux par certaines nuances hémalogiques, mais cependant, à notre avis, par bien des côtés proches parents. On pourrait les qualifier suivant les préférences terminologiques de chacun : Splénomégalie myéloïde sans myélocythémie ; Anémie avec myélémie ; Splénomégalie myéloïde aleucémique ; Myélose aleucémique ; Myélose aleucémique mégacaryocytaire ; Splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyélocythémique ; Erythroblastose de l'adulte.

Nous avons même groupé à la limite des cas précédents quelques observations, qui trouveraient sans doute une place plus méritée dans le groupe des leucémies et pour lesquels il serait judicieux d'établir une classe spéciale, nous n'oserions dire intermédiaire, sous la rubrique crypto-leucémies ou subleucémies. L'assi-

milation à la leucémie myéloïde des myéloses aleucémiques, telles qu'elles ressortent des protocoles rassemblés ici sous ce titre, serait sans doute tout au moins prématurée dans l'état actuel de nos connaissances. On ne peut, cependant, s'empêcher d'établir entre ces deux cadres différents, certains termes de passage, sortes de formes hybrides inclassables. C'est la raison qui nous a poussés à faire état de ces cas limites.

Nous avons aussi tenu compte de 3 observations, également particulières, s'accompagnant d'*ostéosclérose*, pour les comparer aux types plus classiques réunis dans cette monographie.

Le choix de notre matériel anatomo-clinique a été dirigé par les considérations précédentes qui servent à le légitimer.

Nous n'avons eu en vue que les myéloses aleucémiques cryptogénétiques de l'adulte. Nous avons éliminé, de propos délibéré, les réactions myéloïdes, *symptomatiques*, par exemple la myélémie cancéreuse, nous ne sommes pas entrés non plus dans l'étude des syndromes de Von JAKSCH-LUZET, propres à l'enfance, souvent secondaires et curables.

Ainsi défini, le groupe des myéloses, que nous envisageons, présente une PHYSIONOMIE CLINIQUE malgré tout assez *homogène* à travers l'histoire des différents malades.

Schématiquement, cette myélose aleucémique est faite d'une hépato-splénomégalie pseudo-leucémique, sans traduction hématologique périphérique constante, mais sans leucémie. Livrée à elle-même, son évolution,

le plus souvent chronique, parfois aiguë, est toujours progressive et fatale.

Ainsi comprise, sur le terrain purement clinique, la myélose aleucémique se rapproche de la *leucémie myéloïde*. Elle en diffère cependant par une évolution quelquefois plus lente, par les effets de la splénectomie qui ne sont pas absolument comparables dans l'une et l'autre maladie. On sait, en effet, que cette opération constamment mortelle dans la leucémie myéloïde, a pu dans quelques cas améliorer au contraire la myélose aleucémique ; par contre, la radiothérapie s'est révélée moins efficace que dans la leucémie myéloïde.

L'on pourrait citer à l'appui de cette parenté, entre les deux affections, des cas de transformation de myélose aleucémique en leucémie. On pourrait, également, mettre en avant les cas de myélose à forte réaction sanguine périphérique, réaction dont les chiffres se rapprochent des taux leucémiques.

Nous ne reviendrons pas sur les données de l'expérimentation, qui tendraient à établir des liens entre ces réactions hématopoïétiques d'apparences opposées.

L'importance des phénomènes anémiques inciterait à faire rentrer les myéloses aleucémiques dans le chapitre des *anémies*. Cette assimilation n'est pas pleinement satisfaisante, car l'anémie n'est pas un caractère constant des états de myélose. On peut même se demander s'il ne peut exister des formes polyglobuliques de cette maladie.

En réalité, ce qui fait la note clinique et hématologique spéciale de ce syndrome, c'est une sorte de compro-

mis entre les traits leucémiques et anémiques qui s'entremêlent dans la physionomie de la maladie.

L'étude des LÉSIONS INTIMES DES ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES renseigne mieux que les manifestations cliniques ou sanguines périphériques sur la véritable nature des myéloses aleucémiques. L'analyse des réactions tissulaires rend mieux compte des différences qui les séparent des leucémies. Elle légitime également le groupement des observations rapportées, groupement qui se fonde sur des aspects anatomiques comparables ou identiques. Ce sont les données anatomiques qui permettent aussi de préciser l'extension et les limites à accorder à ce chapitre spécial des réactions hématopoïétiques.

Le substratum anatomique des myéloses aleucémiques est fait d'une prolifération myéloïde complexe, tendant à reproduire tous les habitants de la moëlle normale. Ces *panmyéloses* se séparent ainsi des leucémies à polarité plus étroite, orientées vers une seule lignée. Cette sorte d'hématopoïèse panachée qui caractériserait les myéloses admet cependant des variantes, suivant la lignée myéloïde prédominante dans leur composition : ainsi peuvent se distinguer des myéloses aleucémiques myélocytaires, érythroblastiques, mégacaryocytaires.

Les formes érythroblastiques tiennent sans doute une place très importante parmi les autres modalités réactionnelles, mais elles ne les excluent pas. Elles sont, d'ailleurs, rarement à l'état tout à fait pur, leurs figures apparaissent toujours plus ou moins combinées avec celles des autres lignées.

C'est en raison du polymorphisme des réactions tissulaires que le terme de *myélose* nous a paru plus représentatif de l'aspect général des lésions, que celui d'érythroblastose.

Nous ne voulons pour preuve de ce polymorphisme, que l'existence de myéloses à polarité mégacaryocytaire, parfois assez élective pour réaliser de véritables aspects pseudo-tumoraux. On se trouve en présence d'une sorte de culture de mégacaryocytes. La véritable nature de l'affection n'est alors révélée que par la présence de loin en loin de petites colonies hématopoïétiques significatives. Ce sont ces variétés spéciales qui peuvent donner le change avec certaines néoplasies spléniques : le réticulo sarcome peut aussi s'accompagner de petites productions hématopoïétiques, mais elles restent plus discrètes, et d'autre part, les éléments géants, qu'on peut y observer, ne réalisent pas l'aspect du mégacaryocyte véritable.

Plus difficile est la distinction avec les *splénomes* de MÉNÉTRIER. A notre avis, ces splénomes à cellules géantes, surtout dans leurs formes diffuses, rentrent pour certains, dans le groupe des états qui nous intéressent.

En dehors du caractère même des lésions qui, nous l'avons vu sont assez spéciales aux myéloses aleucémiques, leur *topographie hépatosplénique* est également particulière à cette affection. Là encore apparaissent les différences qui les séparent des leucémies. Dans la myélose le foyer hématopoïétique principal est la rate, la moelle osseuse n'est qu'à l'arrière plan. On a même pu prétendre que l'activité splénique était en réalité déclan-

chée par une sorte d'effort compensateur de la rate destiné à parer à l'aplasie médullaire.

On a apporté à l'appui de ces hypothèses des cas d'ostéoscléroses où la moelle subit une transformation fibreuse. Sans doute existe-t-il des cas d'insuffisance médullaire, mais le plus souvent, la moelle reste active sans atteindre à la surproduction de la moelle leucémique. Même dans les cas d'hypergénèse médullaire, il s'agit toujours d'une suractivité hématopoïétique à multiples polarités.

Le foie mérite d'être associé à la rate dans ces états myéloïdes. Il intervient toujours précocement. FAVRE et ses élèves ont insisté sur la réticulo-myélose hépatosplénique, dans laquelle P.-E. WEIL veut voir une reviviscence de l'hématopoïèse fœtale.

A l'inverse de ce qui se passe dans les leucémies, la moelle peut échapper à ce processus extensif des myéloses.

La distribution des lésions éloigne aussi les myéloses des polyglobulies de VAQUEZ, car là encore l'érythro-poïèse a son foyer principal dans l'os.

Les lésions dans chaque organe restent également plus *insulaires* et souvent disséminées sur un fond de réticulo-endothéliose.

Si dans une VUE HÉMATOLOGIQUE D'ENSEMBLE, on voulait classer les myéloses aleucémiques, on en ferait volontiers un syndrome anatomo-clinique spécial, fondé sur la qualité et sur le siège de ses productions hématologiques. C'est en partant de ces caractères qu'on le distinguerait des leucémies et des polyglobulies.

C'est en raison de l'intensité des réactions hématopoïétiques, qu'on le différencierait, également, des états anémiques aplastiques et même plastiques. En effet, dans cette dernière variété, l'érythropoïèse est également présente, mais elle est souvent plus médullaire qu'hépatosplénique, et d'autre part, elle ne réalise pas des figures aussi pseudo-leucémiques que les myéloses.

Si l'on voulait schématiser à outrance, on pourrait établir une sorte d'échelle, qui, en matière de réactions hématopoïétiques, partirait des anémies aplastiques en passant par les anémies plastiques pour atteindre les myéloses, anémiques ou non, et enfin les leucémies et les polyglobulies. Les myéloses se placeraient ainsi, comme nous le disions plus haut, dans un groupe un peu intermédiaire. IZANK les fait rentrer dans les anémies à érythroblastes. Mais il existe aussi des myéloses sans anémie et des formations à réaction exagérées pseudo-leucémiques qui en expliquent le caractère hybride.

Ainsi défini, le chapitre des myéloses apparaît comme très vaste. Il a trait à un véritable *mode réactionnel du système hématopoïétique*. Ce mode réactionnel à substratum anatomique spécial a également une traduction sanguine particulière. Il semble, que du fait peut-être des lésions anatomiques ou de leur topographie, ce syndrome ne s'accompagne pas d'un ensemencement du torrent circulatoire, comparable à celui des leucémies ou des polyglobulies. Le passage des produits anormaux est en quelque sorte freiné. On ignore, d'ailleurs, la cause exacte de cette aleucémie. Le peu d'importance relative des lésions médullaires explique-t-il le phénomène ?

Est-ce encore la nature même des productions hématopoïétiques, la prédominance des formes rouges jeunes, moins aptes à franchir la barrière hématique, qui donnerait la clé du problème ?

Est-ce le fait d'une différenciation plus poussée, plus polymorphe dans les productions myéloïdes, qui les rend moins diffusantes, plus sédentaires ?

La présence des mégacaryocytes pourrait plaider en faveur de cette hypothèse.

Il ne s'agit là, en réalité, que de simples spéculations.

Ce syndrome des myéloses ne peut donc être comparé, quant à ses manifestations anatomo-cliniques, aux leucémies. Mais quant à sa nature, peut-on le rapprocher de ces dernières ?

Il est impossible, à l'heure actuelle, de répondre à ces différentes questions. On peut se demander si la gamme des réactions hématopoïétiques ne passe pas d'un type réactionnel à l'autre par une série de transitions insensibles et si diverses causes sous des influences et des combinaisons variées ne sont pas à la base de cette série de perturbations hématologiques, différentes entre elles, mais que des facteurs communs, à la faveur d'un mode d'action différent suivant les cas, pourraient réaliser.

Les myéloses aleucémiques ne semblent pas, en effet, constituer une maladie autonome. Divers agents paraissent, dans leurs formes symptomatiques, pouvoir les déclancher. Il faut peut-être se les représenter comme un simple mode réactionnel. Ce fait en expliquerait les variétés nuancées et aussi les formes frontières au voisinage d'autres syndromes hématopoïétiques.

Observations

I. — MYÉLOSES ALEUCEMIQUES

OBSERVATION I

(Rathery, 1902)

Splénomégalie de type myéloïde sans myélocythémie

Homme de 60 ans, qui s'était fait admettre à l'hôpital pour de la pesanteur abdominale et des symptômes d'amaigrissement datant de 16 mois. A l'examen, sa rate formait une tumeur considérable, qui descendait jusqu'à la symphyse pubienne. Pour cette raison, le sang fut examiné à plusieurs reprises. Jamais les résultats ne furent très différents les uns des autres et la moyenne est la suivante :

G.R. : 3.698.000 ; Hg (Gowers) : 68,20 % ; G.B. : 41.400 ; poly. : 78,90 ; lymph. : 0,33 ; mono. : 19,32 ; myél. neutr. : 1,33.

Malheureusement, on pratiqua la splénectomie et le sujet mourut 24 heures après l'intervention. Aussitôt prélevée, la rate fut examinée, tandis que les autres organes qui nous intéressent ne furent étudiés que 24 heures après la mort.

Les ganglions lymphatiques sont atteints d'un état inflammatoire de nature mal définie. Les travées sont considérablement épaissies, ce qui résulte de l'hyperplasie énorme des cellules fixes qui les constituent. On voit çà et là, parmi des lymphocytes en voie d'évolution et des mastzellen de grande taille, de nombreux polynucléaires.

La moelle des os, également très hyperplasiée et rouge, contient de nombreux mégacaryocytes, des hématies nucléées, des myélocytes.

Dans le foie, on retrouve également, rassemblés autour des espaces portes, des îlots leucocytaires formés de mégacaryocytes, de myélocytes éosinophiles et aussi des hématies nucléées.

La rate pèse 1.500 gr. Elle est hypertrophiée dans toutes ses dimensions, mais son aspect extérieur paraît normal.

Ce qui frappe avant tout sur une coupe de l'organe, c'est l'hypertrophie considérable de la pulpe. Dans cette pulpe, on retrouve tous les éléments du tissu myéloïde : myél. éosin. et neutrophiles, mononucléaires basophiles, mastzellen très nombreux, mégacaryocytes et enfin de très nombreuses hématies nucléées par îlots de 4 à 8 éléments.

La corticale paraît, en certains points, comme entamée par l'extension de la pulpe splénique et il y a comme substitution du tissu myéloïde au tissu lymphoïde. Pour Rathery, les lymphocytes se transforment en mononucléaires à protoplasme basophile et poursuivent leur évolution en myélocytes de types divers.

En résumé, métaplasie assez légère des ganglions, de la moelle des os, du foie, une très grosse modification myéloïde de la rate. Le sang n'a presque pas réagi, ou d'une façon insignifiante.

OBSERVATION II

(*Dr. von L. Michaelis*)

Ueber einen der Leukämie-artigen Erkrankungen Zugehörigen Fall.

Femme, 50 ans, repasseuse. Dans ses antécédents on note la scarlatine, des affections pulmonaires. Elle a deux enfants adultes en bonne santé. Trois enfants sont morts. Elle a eu un avortement ; depuis 10 ans, ménopause.

Dix semaines avant son entrée à l'hôpital, se plaignait de fatigue générale et de douleurs de l'hypocondre gauche, elle tousse et expectore un peu.

Entrée à l'hôpital le 23 janvier 1901. Femme adiposique à peau pâle sans œdème ni exanthème, pas de pétéchies, pas de ganglions, amygdales normales, pas de fièvre, respiration régulière, un peu accélérée (24), légère bronchite diffuse; pouls régulier à 88.

Abdomen augmenté de volume: Grosse rate, occupe presque tout le côté gauche, de consistance molle, dont le bord antérieur présente une incisure. Le foie dépasse le rebord costal de 2 doigts.

Système uro-génital: rien de particulier.

Réflexes normaux.

Urines d'odeur aigre, quantité: 800 à 1.400 gr., presque incolores, sédimentation forte.

Elle se plaint de fatigue, de respiration courte, de points violents dans la région de la rate surtout quand respiration profonde.

Fatigue, dyspnée, points augmentent de plus en plus. La couleur de peau devient plus pâle et vire au jaune.

Le 2 mars, pour la première fois, fièvre à 40°.

Le 3 mars, mort par œdème pulmonaire. Pas d'hémorragies de la peau ni des muqueuses, mais seulement le jour de la mort, 2 petites hémorragies de la rétine gauche.

Examen du sang le 25 janvier 1901: H. : 40 ; G.R. : 3.450.000; poikilocytose légère, G.B. : 16.000 ; lymphocytes petits : 20 % ; lymphocytes grands : 56 % ; myélo neutrophiles : 7,2 % ; poly. neutrophiles : 16 % ; éosi. : 0,4 ; mastzellen : 0,4 % ; normoblastes : 2 pour 250 leucocytes ; érythrocytes isolés très rares ; une seule mitose dans un lymphocyte. Plaquettes normales en nombre normal.

Dans les examens suivants, les résultats sont presque analogues. La poikilocytose augmente ; puis on trouve des érythrocytes polychromatophiles ; globules rouges avec noyau petit et compact et formes avec noyau plus grand, plus flou,

en forme de roue. Souvent les noyaux des globules rouges sont en forme de rosette. On a observé des mitoses isolées.

Pendant les derniers quinze jours, les formes nucléées avaient disparu.

Les globules blancs restant en quantité constante au début, présentent plus tard une augmentation des mastzellen et vers la fin une diminution légère des myélocytes.

Autopsie : Le diaphragme remonte à la 4^e côte à droite et à gauche. Pas de liquide dans la plèvre. Le muscle cardiaque est très infiltré par la graisse, le ventricule droit est un peu dilaté; le diamètre de l'aorte ascendante est de 7,5 cm.

A gauche, la plèvre est adhérente dans presque toute son étendue; à droite, la plèvre est humide, brillante, lisse.

Les poumons sont œdématiés, pâles et partout remplis d'air.

Dans l'abdomen il n'y a pas de liquide, l'intestin est dilaté.

La rate dépasse le rebord costal de 13,5 cm.; elle pèse 2.000 gr. Sa capsule épaissie présente par endroits des incisions peu importantes. Sa consistance est molle, fluente; à la coupe sa couleur est rouge bleu, la pulpe fait saillie, mais ne présente aucun dessin.

Le foie dépasse le rebord costal de 6 cm.; sa surface est lisse. A la coupe, couleur rouge brun.

Les reins sont augmentés de volume : le droit pèse 350 gr., le gauche, 340 gr. La capsule est facilement décollable, l'écorce est élargie.

La moelle osseuse du fémur est rouge et de consistance ferme; vers l'épiphyse supérieure, elle est un peu jaune.

Microscopiquement la moelle osseuse présente modérément des cellules graisseuses, une quantité considérable de cellules géantes avec noyaux de formes différentes, une quantité plus restreinte de myélocytes neutrophiles et plus rarement des mastzellen et des éosinophiles, peu de G.R. nucléés : normoblastes et mégaloblastes, quelques fibroblastes.

La rate : on ne peut pas reconnaître sa structure. Les cellules géantes sont abondantes, mais moins que dans la moelle.

Les cellules de la pulpe sont presque exclusivement de grands lymphocytes, plus rarement des myélocytes neutrophiles.

Les ganglions lymphatiques paraissent normaux, mais on trouve des cellules géantes de la moëlle, des cellules sans granulations et de grands lymphocytes.

Le foie présente une infiltration diffuse de cellules rondes et de cellules géantes de la moëlle.

Les reins, au niveau des tubuli contorti, présentent de la nécrose à un haut degré et une infiltration de cellules rondes.

Dans les poumons on n'a pas trouvé de cellules géantes.

OBSERVATION III

(Beauvy 1906)

Sur une splénomégalie myéloïde subleucémique.

Mme U., âgée de 25 ans, était entrée dans le service du Professeur Delbet, pour une tumeur de la rate. Beauvy ne signalait, comme signe concomitant qu'une anémie assez prononcée, traduite par la pâleur des muqueuses. Le sang fut étudié à trois reprises différentes. Les 3 fois, on obtenait des chiffres comparables d'anémie et de leucopénie :

12 juillet : G.R. : 2.200.000

13 juillet : G.R. : 2.000.000

G.B. : 800

20 juillet : G.R. : 2.480.000

G.B. : 1.200

Formule leucocytaire : mono. non granuleux : 35 ; myél. neutr. : 4 ; formes de transition : 1,5 ; poly. neutr. : 53 ; poly. éos. : 3,3 ; normobl. : 0,8.

La splénectomie fut suivie à brève échéance par la mort, la nuit suivante.

Autopsie : Le foie et les reins sont d'apparence et de constitution absolument normales.

La rate bien qu'énorme (1.770 gr.) présente une augmentation de volume qui ne modifie pas son aspect extérieur. A la coupe, il y a deux substances enchevêtrées : zones jaunâtres de tissu nécrosé entourées de tissu splénique pur. A l'examen microscopique, on constate une profonde modification de la structure générale, sauf en quelques points, où on parvient à retrouver des vestiges de corpuscules de Malpighi. L'ensemble de l'organe est formé de grosses travées disposées irrégulièrement et de volume inégal (50 microns en moyenne), qui séparent des capillaires de même dimension. Les travées sont constituées de cellules arrondies, d'aspect assez semblable aux cellules de la moelle osseuse. Malheureusement, la fixation est insuffisante et, par suite, on ne peut étudier à fond le fin détail de leur constitution. On distingue de nombreux mégacaryocytes.

Sur le frottis, on peut voir de nombreux éléments sanguins, des noyaux libres issus de cellules à protoplasma invisible et des éléments mononucléaires granuleux. Enfin, il y a des cellules myéloïdes bien plus nombreuses que dans le sang : des myélocytes éosino. et neutrophiles, des hématies nucléées. En somme il s'agit d'une transformation myéloïde de la rate, s'accompagnant d'une légère réaction myélocytaire du sang et d'anémie.

OBSERVATION IV

(*Donhauser* 1908)

Homme, 58 ans, ancien alcoolique, entré à l'hôpital avec un syndrome cardio-rénal accentué. Il présentait, depuis quelque temps, de l'œdème des extrémités, de la dyspnée, des douleurs précordiales avec un certain degré de tachycardie. Des troubles digestifs, de l'insomnie, complétaient le tableau clinique. L'examen du malade ne faisait que confirmer la défaillance cardiaque, traduite à l'auscultation du cœur par de nombreuses extrasystoles, par une congestion pulmonaire passive, par de l'oligurie. Mais de plus on découvrait, dans

la partie gauche de l'abdomen, une tumeur énorme, de 23 cm. dans sa longueur, qui présentait tous les caractères de la rate. On rechercha dans l'analyse du sang une cause possible à cette splénomégalie. La moyenne des différentes épreuves est la suivante :

G.R. : 3.230.000 ; Hg. : 85 ; G.B. : 11.000 ; grands mono. : 13 ; petits mono. : 8 ; poly. neutr. : 71 ; éosin. : 0,4 ; bas. : 0,4 ; forme de transition : 6.

Peu à peu, le chiffre de l'hémoglobine tomba à 50 % et le chiffre des leucocytes à 8.950. Mais à aucun moment, on ne constate la présence d'hématies nucléées. La mort survint au mois de septembre 1907, quatre mois après le début de la maladie.

L'autopsie fut faite sept heures après la mort et permit de se rendre compte des lésions suivantes :

Cœur dilaté, hypertrophié, atteint de myocardite chronique ;

Néphrite chronique parenchymateuse ;

Œdème pulmonaire aigu ;

Tuberculose des ganglions mésentériques.

Etude anatomo-pathologique du foie, de la moelle des os, de la rate.

Le foie est gros, il pèse 2.220 gr. Il présente à la coupe des zones de sclérose importantes. Microscopiquement, on découvre des zones de nécrose du parenchyme hépatique, remplies de globules rouges, de polynucléaires et de cellules rondes. De nombreuses travées hépatiques ont presque complètement perdu leurs contours.

La moelle osseuse provient de la partie moyenne du fémur. Elle est très rouge et montre une hyperplasie considérable des diverses cellules médullaires : myélocytes neutrophiles et éosinophiles, grands et petits mononucléaires, normoblastes et mégakaryoblastes comme incrustés dans le tissu conjonctif, cellules géantes, à un ou plusieurs noyaux.

La rate pèse 1.470 gr. et a les dimensions suivantes : 25 × 15 × 8. Sur sa face externe, on trouve de nombreuses

plaques fibreuses, de taille allant du grain de millet à une lentille. Sur la coupe, les corpuscules de Malpighi sont mal visibles, petits et dispersés irrégulièrement. La pulpe est très hypertrophiée et repousse en certains points la corticale, constituée par un infiltrat de cellules rondes. Dans les plaques, signalées sur la face externe, fourmillent de nombreuses cellules endothéliales avec des cellules géantes.

OBSERVATION V

(*Beobachtung III de Hans Hirschfeld*).

Malade, 45 ans, gardien d'une pompe, sans antécédents héréditaires et sans antécédents personnels importants. Après une contusion, présenta une année plus tard, des douleurs du côté gauche. Il a été traité médicalement pour cancer de l'estomac. Le malade remarque la formation d'une plaie ulcéreuse au-dessous du rebord costal gauche, qui augmentait. Il fait une chute d'une échelle, les douleurs s'accroissent.

Il entre à l'hôpital. On constate : homme amaigri, peau et muqueuses pâles, (hémoglobine 60). La rate est à 4 travers de doigt de la symphyse pubienne, son bord antérieur est à deux doigts de la ligne ombilicale. Le foie sur la ligne mammaire descend d'un travers de doigt sous les côtes ; dans la station debout, la matité du foie s'étend à 2 travers de doigt de l'arcade costale. Présence de ganglions axillaires et inguinaux ; des deux côtés du cou il y a des ganglions petits et assez durs. On trouve de l'ascite.

Examen de sang : G.R. : 4.800.000 ; G.B. : 20.600 ; les petits et grands lymphocytes sont proportionnellement augmentés. Le jour suivant on n'a compté que 8.300 G.B. ; proportion des lymphocytes aux polyn. : 40 à 60.

On a supposé une maladie de Banti et on a fait une splénectomie. Rate : 3.300 gr. Il y a eu une hémorragie post-opératoire qu'on ne pouvait arrêter et le patient mourut le même jour.

A l'autopsie le foie était considérablement augmenté, les ganglions du mésentère étaient gros comme des haricots. Dans la partie inférieure de l'intestin grêle, la paroi est épaissie particulièrement au niveau des attaches du mésentère. Le mésentère présente des nodosités rangées comme les perles d'un collier, de la grosseur d'un pois à un haricot, de coloration bleu gris, dures à couper.

La moelle osseuse n'a pas été examinée.

Examen histologique. La rate, les ganglions lymphatiques et les tumeurs de l'intestin présentaient une texture myéloïde comprenant de nombreux myélocytes neutrophiles et éosinophiles et de nombreuses cellules géantes.

Malheureusement, on n'a pas envoyé à l'examen l'estomac, la moelle osseuse et le foie.

OBSERVATION VI

(Cesa Bianchi, 1921)

Splénomégalie myéloïde aleucémique.

L'auteur relate l'observation d'une femme de 50 ans, indemne de syphilis, de tuberculose et de paludisme, qui, trois ans auparavant (durant l'hiver 1917-1918) avait déjà présenté des douleurs et une tumeur dans l'hypocondre gauche. Mais après une année d'accalmie, les phénomènes douloureux reprirent, devinrent vifs et persistants, surtout accusés pendant la station debout, tandis que la patiente accusait une sensation de fatigue générale. Un médecin constata à ce moment l'existence d'un état anémique et l'augmentation de la tumeur précédemment perçue.

Un an et demi après le début des troubles (1^{er} juin 1919), la malade est examinée. Elle se plaint de faiblesse générale, de dyspnée d'effort, de vertiges et de douleurs lombaires continues. Quoique pâle, elle n'est pas amaigrie. Mais l'examen montre une rate indolore, lisse et élastique, qui déborde le rebord costal de trois travers de doigt. Le foie est palpable

sous le rebord costal. Le reste de l'examen général est entièrement négatif. Il n'y a pas de ganglions.

L'examen du sang, à part une leucopénie et une lymphocytose nettes, ne montre rien de particulier.

4.000.000 de globules rouges ; 65 % d'hémoglobine ; V.G. de 0,8 ; 3.800 leucocytes par mmc. ; 45 poly neutro % ; 7 poly éosino. 6 grands mono. ; 8 formes de transition, 40 lymphocytes, ni myélocytes, ni hématies nucléées.

Un traitement arsenical fait vite disparaître l'état anémique, cependant que la tumeur de l'hypocondre gauche augmente progressivement de volume, semblant s'accroître en hauteur et surtout en profondeur, jusqu'à donner le contact lombaire. Un examen de sang fait le 28 juin 1920 se montre sensiblement normal :

4.200.000 globules rouges avec 80 % d'hémoglobine et 0,95 % de V.G., 11.800 leucocytes, 60 poly. neutro., 1 poly. éosino., 3 grands mono., 2 formes de transition, 34 lymphocytes, ni myélocytes, ni globules rouges à noyau.

Comme on hésite toujours sur la nature de la tumeur de l'hypocondre gauche, on intervient le 1^{er} février 1921 et le chirurgien tombe sur une volumineuse rate, qui présente de nombreuses et solides adhérences avec le diaphragme et les organes voisins. La libération des adhérences est difficile et entraîne une déchirure de la capsule splénique avec abondante hémorragie. La splénectomie une fois faite, on explore l'abdomen, qui ne présente aucune lésion visible de l'intestin et du pancréas, aucune adénopathie. Le foie paraît normal. La malade meurt brusquement quatre jours après (trois ans après le début de l'affection) ; l'autopsie ne fut pas pratiquée.

La rate pèse 1.520 gr. et apparaît rouge foncé sous la capsule. A la section de l'organe, la pulpe splénique montre une teinte rouge cuivre avec de nombreuses zones arrondies, de coloration rouge vineuse et consistance gélatineuse. Il y avait, dans le hile de la rate, deux ganglions lymphatiques, à peine gros comme un petit pois.

Les frottis de la rate montrent tous les éléments du tissu myéloïde, mais avec prédominance des myélocytes, des globules rouges à noyau et surtout des mégacaryocytes.

Sur coupes, à un petit grossissement, on aperçoit une transformation myéloïde en masse de tout le parenchyme splénique. Les follicules lymphoïdes sont raréfiés et diminués de volume. On distingue, dans la pulpe, des foyers d'érythroblastes ; mais il y a surtout de très nombreux mégacaryocytes qui « attirent d'emblée l'attention, plus par leur nombre que par leurs dimensions, dominant la situation, pour ainsi dire, et à tous les âges et à tous les degrés de leur développement. Par leur abondance, en certains points, ils donnent l'illusion de constituer tout le tissu pathologique ».

Il n'y a aucune trace de sclérose, ni la moindre travée fibreuse. Les colorations spéciales montrent un réticulum très grêle qui entoure les nids d'érythroblastes et ceint parfois d'une véritable corbeille les mégacaryocytes isolés.

Les artères, les veines de grand calibre sont intactes. Mais l'infiltration myéloïde a détruit la paroi de l'endothélium des veines de petit calibre.

Les deux ganglions du hile hépatique sont entièrement normaux.

A un plus fort grossissement, on perçoit, à l'examen de la rate :

1° Des zones de tissu myéloïde où tous les éléments de la série granulocytaire sont représentés, depuis les formes initiales jusqu'aux formes adultes. Par place les polynucléaires éosinophiles sont prédominants.

2° Les foyers érythroblastiques arrondis, toujours bien délimités quelquefois, par une mince coque collagène, correspondent aux zones aréolaires, de coloration rouge vineuse et de consistance gélatineuse que l'on distinguait à la section de la pulpe splénique. Ces foyers ne contiennent aucun myélocyte, aucun polynucléaire, ils sont exclusivement formés d'éléments de la série rouge.

Les plus petits de ces foyers contiennent des éléments

jeunes (hémocytoblastes, proérythroblastes, érythroblastes basophiles) disposés en ordre de la périphérie au centre. Il y a seulement de rares mégalo blasts.

Les foyers de moyennes dimensions sont constitués de normoblastes et d'hématies adultes à siège central. Ils sont toujours pourvus d'un ou de plusieurs mégacaryocytes, du type jeune (noyau clair et protoplasma basophile) qui occupent le centre de l'amas et sont entourés d'une véritable et épaisse collerette d'hématies et d'érythroblastes.

Dans les foyers plus volumineux, on aperçoit des mégacaryocytes au stade de maturité (protoplasme plus développé, avec corps plaquettoïdes). Autour d'eux se différencie un espace clair, annulaire, sorte de cavité qui contient quelques globules rouges nucléés et des hématies adultes.

Dans les foyers les plus grands, les mégacaryocytes sont très nombreux (20, 30, et même plus) et tous au même stade de développement. Ils ont atteint leur stade régressif et sont tous ensemble plongés dans une cavité arrondie et cernée par une légère capsule connective.

3° *Les mégacaryocytes*, par leur nombre et leur polymorphisme d'aspect, sont les éléments cellulaires les plus intéressants à étudier dans la rate. Généralement répartis en groupes, ils sont presque tous au même stade de développement et ne contractent aucun rapport, sinon de voisinage, avec le réticulum. Il est facile de suivre leur développement au sein du tissu pathologique. Les formes primordiales (mégacaryoblastes de Ferrata) ont un noyau plurilobé et tortueux, d'aspect clair, entouré d'un protoplasme basophile réduit. Puis le protoplasma augmente, restant toujours en disproportion avec le noyau : c'est la forme jeune ou mégacaryocyte lymphoïde de Ferrata, à contours strictement arrondis. Puis le protoplasma augmente toujours, si bien que la disproportion entre le noyau et le cytoplasme disparaît ; le corps cellulaire émet des pseudopodes et tous ces différents caractères sont ceux du mégacaryocyte arrivé à son stade de maturité. Les éléments de transition se caracté-

risent par la condensation partielle de la chromatine nucléaire en larges spirales ou en mottes compactes. Pour l'auteur les formes pseudo-karyokinétiques où la chromatine se dispose en filaments rappelant les chromosomes mitotiques, ne seraient que des éléments en voie de dégénérescence. Quant aux formes âgées, elles ont un noyau presque compact muni de prolongements filiformes. Leur protoplasma toujours très abondant, revêt une forme oblongue à contours réguliers et dépourvus de pseudopodes. Il se condense à la périphérie de l'élément, formant un sorte de membrane plasmatique que Bianchi compare à un « ourlet » souvent double. Les formes dégénérées se caractérisent, enfin, par les phénomènes de pycnose nucléaire et la réduction du protoplasma. Il ne reste plus enfin que des résidus nucléaires, informes, prêts à se laisser phagocyter par les granulocytes qui jouent vis à vis d'eux, le rôle de véritables « mégacaryophages » (Pianèse).

OBSERVATION VII

(*Goldschmid E. und Isaac S.*)

*Endothelhyperplasie als systemerkrankung
des Hämatopoetischen Apparates.*

Femme, 54 ans, toujours bien portante sauf une affection rhumatismale en 1903. En 1919, grippe avec pneumonie. A ce moment, on constate une hypertrophie de la rate. En mars 1920 apparaissent des douleurs dans l'hypocondre gauche avec anorexie et faiblesse générale. La malade entre à l'hôpital le 10 mai 1920.

Examen : Etat général faible, peau et muqueuses pâles, légèrement jaunâtres. Pas d'adénopathie, pas d'œdème, ni d'ascite. Au poumon gauche, la matité atteint en avant la 3^e côte et en arrière l'épine de l'omoplate, la respiration est rude avec des râles moyens abondants. Au cœur, on perçoit

un fort souffle systolique partout ; la pointe est à sa place normale. Le pouls est régulier, la tension à 118/80.

L'abdomen, en général mou, indolore est un peu gonflé dans ses parties médiane et gauche. Le foie dépasse l'arcade costale de 5 travers de doigt. La rate très hypertrophiée atteint le petit bassin et dépasse la ligne médiane de deux travers de doigt.

Dans les urines, il n'y a pas de sucre, pas d'albumine, pas de bilirubine, mais réaction positive pour l'urobiline et l'urobilinogène.

La radiographie du thorax montre un obscurcissement intense du lobe supérieur gauche.

L'analyse du sang donne : Hg. : 50 ; G.R. : 2.860.000 ; V.G. : 1 ; G.B. : 9.000 ; poly. neutr. : 80 % ; éos. : 0 ; mastzellen : 0,50 % ; lymphocytes : 16 % ; monocytes : 1,5 % ; myélocytes : 2 %. Pour 200 hématies, il y a 3 normoblastes et 3 érythrocytes basophiles. Anisocytose et polychromatophilie nettes.

Réaction de B. W. négative.

Résistance globulaire non diminuée.

Traitement : Arsacétine et irradiations de la rate du 19 mai à juillet 1920, en 7 séances de rayons X. La rate diminue un peu. L'état général s'améliore. La malade peut quitter l'hôpital.

La composition du sang n'a pas été influencée.

Le 18 octobre 1920, la rate avait repris son précédent volume. La ponction splénique montre des grandes cellules avec un protoplasme non granuleux et un grand noyau. Ces cellules ressemblaient plutôt aux cellules de la pulpe.

Du 28 fév. 1921 au 21 mars 1921, la rate a été irradiée 4 fois, mais on n'obtient pas de diminution de volume. La maladie continue son évolution progressive. La malade ne se plaint que de sa faiblesse générale et des inconvénients dus à la tuméfaction splénique.

Le 22 avril 1921, on reçoit la malade à l'hôpital. L'examen du sang montre : Hg. : 35 ; G.R. : 2.900.000 ; G.B. : 7.200 ; V.G. : 0,6 ; poly. neutr. : 65,8 % ; lymphocytes : 28,2 % ; monocytes :

3.3 % ; poly. éosin. : 2,4 %. Anisocytose et poikilocytose, polychromatophilie, normoblastes assez abondants, quelques myélocytes et mégalo blastes, plaquettes 292.000.

Fin avril, l'état de la malade empire rapidement et elle meurt le 3 mai 1921.

Autopsie : Le foie pèse 2.820 gr. et mesure 29 cm. 26 cm. 9 cm. ; son bord est tranchant, sa surface grenue, surtout à gauche en bas, sa consistance dure. A sa face antérieure, on voit des adhérences en forme de cordes. La coupe est uniformément tachetée en rose et en gris rougeâtre. Il y a peu de suc et peu de sang. On observe des épaissements capsulaires. La vésicule biliaire est grosse et très remplie de bile.

La rate pèse 1.780 gr. Elle est dure, pas très épaisse, ses dimensions sont : 31, 14, 6 cm. 5. Sa surface présente par endroits, des épaissements capsulaires uniformes. La coupe est gris-rougeâtre, un peu grenue, les follicules ne sont pas reconnus. La veine splénique est de la grosseur du pouce.

Le rein gauche, 265 gr., présente de grosses adhérences capsulaires et dans le cortex un petit nodule gris-blanchâtre qu'on retrouve aussi dans le rein droit.

Poumons. — Le sommet gauche présente surtout en arrière des cicatrices couenneuses. Il existe des adhérences pleurales à droite, des foyers broncho-pneumoniques des 2 lobes inférieurs, de l'œdème des lobes supérieurs.

Le cœur pèse 365 gr., il est pâle, gras. Les artères coronaires présentent des épaissements en formes de taches.

La colonne vertébrale et le fémur contiennent une moelle pâle, rougeâtre, celle du fémur contient de très petits îlots de graisse.

Pas d'adénopathie.

Kystes folliculaires de l'ovaire gauche ; transformation en kyste de l'ovaire droit.

Tumeur de la grosseur d'une noix du lobule thyroïdien droit.

Examen microscopique :

Rate. Sa structure est effacée. On ne trouve pas de trace visible de follicules. La capsule est un peu épaissie, les trabécules sont d'épaisseur normale. Au-dessous de la capsule, il y a du sang en abondance. La rate donne l'impression d'une éponge. Dans la pulpe, on voit surtout des vaisseaux et des sinus remplis et entourés de cellules, parmi lesquelles on voit des cellules géantes en abondance. Au faible grossissement, on en compte 54 dans un seul champ. Elles ne ressemblent pas aux cellules de Langhans ni à celles de Sternberg. Elles sont constituées par une masse protoplasmique ronde ou légèrement aplatie avec un noyau en forme de bouteille ou de crochet, quelquefois on voit plusieurs noyaux superposés. Les autres éléments de la pulpe sont constitués par des mononucléaires moyens disposés en amas et en raies, des hématies, des petits éléments lymphocytaires, des polynucléaires et des petites cellules phagocytaires avec du pigment brun grenu.

Foie. On constate une infiltration sous-capsulaire de cellules rondes. Les travées hépatiques sont amincies par l'infiltration des cellules rondes et par les capillaires très dilatés. Dans ceux-ci, on trouve à côté des érythrocytes et des polynucléaires un grand nombre de moyens et de grands mononucléaires, de rares hématies nucléées et des cellules géantes en nombre élevé avec de très grands noyaux. Les unes ressemblent aux cellules géantes de la rate ; les autres sont étoilées et semblent dériver des cellules de Kupffer. Ces cellules géantes ressemblent aux mégacaryocytes de la moelle osseuse.

Moelle osseuse. C'est un tissu très riche en cellules avec de rares espaces graisseux. Les travées osseuses sont rares. Les cellules géantes sont plus nombreuses que dans la rate et le foie. On trouve encore des cellules plus petites avec un noyau rond ou lobé de coloration sombre, des polynucléaires, des érythroblastes et quelques rares érythrocytes.

Dans le suc obtenu par grattage, on voit quelques rares agglomérations d'érythrocytes, de nombreux polynucléaires,

quelques rares myéloblastes, myélocytes et mégacaryocytes. Les autres éléments sont identiques à ceux de la rate.

Poumons. On voit une dilatation partielle des alvéoles et une anthracose abondante. Quelques rares vaisseaux lymphatiques sont remplis de cellules endothéliales qui ressemblent beaucoup à celles de la rate.

OBSERVATION VIII

(*Cas de Firkett et Souza-Campos*, 1921).

Les auteurs apportent l'histoire d'un homme de 40 ans qui commence à éprouver de la lassitude, en décembre 1920. L'asthénie augmente, il apparaît de la dyspnée et des douleurs lombaires, de l'œdème des chevilles et de la face, si bien que le malade s'arrête de travailler le 11 janvier 1921. Le 13 janvier, il y avait dans le sang : 1.744.000 globules rouges, 5.300 leucocytes et 25 % d'hémoglobine. Deux jours après, on retrouvait : 1.272.000 glob. rouges et 4.200 glob. blancs, 17 % d'hémoglobine avec anisocytose, poïkilocytose, 48 % de poly. neutro, 2,5 myélocytes, très peu de normoblastes et une absence de plaquettes. L'hémolyse allait de 48 à 32 %. Deux transfusions de sang firent remonter les globules rouges à 2.000.000 avec 34 % d'hémoglobine, et baisser les globules blancs à 3.360. Mort le 20 janvier 1921.

L'autopsie montra :

Une aplasie complète de la moelle des os longs qui est tout entière graisseuse.

Dans le *foie* et la *rate*, on retrouve des foyers de nécrose et une transformation myéloïde étendue des deux organes dans laquelle les normoblastes et myélocytes sont en très grande abondance, mais où les mégacaryocytes sont de beaucoup les plus nombreux. Les deux organes ne présentent pas d'hémorragie mais contiennent une abondante pigmentation ferrique.

Quelques mégacaryocytes ont été retrouvés dans les coupes de poumons.

On constate une tuberculose des ganglions médiastinaux et des nodules caséeux enkystés du poumon gauche.

Un *interrogatoire* soigneux du malade a montré que celui-ci avait travaillé quatre ans auparavant, pendant une année, dans une usine où il était exposé chaque jour à respirer des vapeurs de benzol. Les auteurs croient trouver là une cause possible de l'état morbide.

OBSERVATION IX

(Cas I de Dubinskaja, 1928)

« *Ueber die Riesenzellenformen der Myelose* ».

Il s'agit d'un homme de 46 ans, sans antécédents particuliers, chez qui l'affection avait débuté 10 ans auparavant par des douleurs et une sensation de pesanteur dans l'hypocondre gauche. Ces phénomènes s'étaient notablement aggravés dans les cinq dernières années et, depuis deux mois, l'état général du malade avait fléchi, en même temps qu'apparaissaient de violentes céphalées.

Le sujet entre dans le service le 16 janvier 1926. L'examen montre un foie lisse et ferme qui déborde de trois travers de doigt le rebord costal ainsi qu'une grosse rate indolore et élastique, dont le bord arrondi atteint l'ombilic. Il n'y a aucun ganglion perceptible, aucune douleur osseuse.

Le patient meurt le 3 mars 1926, au milieu d'une scène méningée compliquée d'œdème pulmonaire.

Deux examens de sang, pratiqués le 22 janvier et le 22 février, avaient donné les résultats suivants :

Globules rouges		3.700.000	3.690.000
Hémoglobine		60	61
Globules blancs		21.200	14.200
Poly neutro		41 %	43 %
Lympho	 ^e	40	43
Mono		5	4

Poly éosino	2	3
Poly baso	0	0
Myélocytes	4	4
Myéloblastes	8	3

Il y avait en outre une légère réaction de la série rouge, sous forme d'anisocytose et poïkilocytose, de quelques érythroblastes polychromatophiles et érythrocytes ponctués, le 22 janvier.

Le 22 février, on notait de même quelques érythroblastes polychromatophiles.

L'autopsie montre un foyer d'encéphalite hémorragique du corps strié, des lésions d'œdème pulmonaire. La rate occupe toute la moitié gauche du grand bassin et pèse 2 kgs 300, sa capsule est lisse. A la coupe, sa couleur est gris-violet et sa consistance ramollie, comme diffuente. Le foie pèse 2.600 gr.

L'examen microscopique montre une transformation myéloïde légère du foie, avec présence de nombreuses cellules géantes dans les capillaires intertrabéculaires, entre les nids de cellules myéloïdes. Ces cellules géantes sont très abondantes : à un petit grossissement, on en aperçoit souvent 10 ou 15 et à un fort grossissement (ocul. 3, objectif 5), on en trouve souvent 5, dans un même champ microscopique. Leur forme est ronde et ovulaire ; le cytoplasme éosinophile ; le noyau est très segmenté et revêt les formes les plus variables ; il est souvent en chromatolyse et en pycnose.

La rate présente des travées épaissies ; les corpuscules de Malpighi ont presque complètement disparu. La métaplasie myéloïde est assez légère. Dans les vaisseaux, on constate une grande quantité de cellules géantes, semblables à celles du foie. Ces cellules ont un noyau excentrique ou central, poly-segmenté et affectant un polymorphisme extrême, fréquemment en pycnose. Certaines d'entre elles sont anucléées.

La moelle osseuse est abondamment grasseuse. Elle présente seulement quelques foyers d'hématopoïèse, de structure normale.

OBSERVATION X

(Cas 2 de Dubinskaja, 1928).

Il s'agit d'une femme de 48 ans, sans antécédents, qui entre à l'hôpital le 28 février 1928, pour des douleurs et une sensation de pesanteur à l'épigastre, datant d'une année environ.

L'examen montre une énorme hypertrophie de la rate dont le bord inférieur est distant de deux travers de doigt, de la crête iliaque. Le foie n'est pas palpable. Il n'y a pas de ganglions, pas de température.

L'examen de sang montre une légère réaction myéloïde : 4.270.000 globules rouges avec anisocytose et polychromasie ; 40 % d'hémoglobine ; 23.000 glob. blancs ; 58 poly neutro % ; 2 poly éosino ; 28 lympho ; 6 monocytes ; 5 myélocytes ; 1 myéloblaste ; quelques normoblastes.

Le 9 mars 1928, on pratique la splénectomie. La rate pèse 3.000 gr. et mesure 36 cm. sur 21 et 11. La mort survient rapidement après l'opération.

L'examen microscopique n'a pu porter que sur la rate. Les corpuscules de Malpighi y sont conservés. La pulpe splénique présente de jeunes infarctus et a subi la transformation myéloïde totale ; on y remarque en particulier une grande quantité d'éléments mononucléés et de polynucléaires éosinophiles. On y aperçoit également une accumulation de grosses cellules géantes, plus marquée à certains endroits qu'à d'autres. Certains de ces volumineux éléments sont en karyolyse. Par places le réticulum est épaissi.

OBSERVATION XI

(L. Villa, 1927-1928)

« *Splenomegalia mieloida aleucemia* ».

L'auteur rapporte le cas d'une jeune femme de 31 ans, dont les antécédents héréditaires étaient indemnes de toute tare,

et qui s'était bien portée jusqu'à l'âge de 23 ans. Le premier symptôme fut, à ce moment, une sensation de pesanteur dans l'hypocondre gauche, que la malade attribue, d'elle-même, à la présence d'un corps dur, indolore, débordant le rebord costal. On ne notait alors aucune altération de l'état général.

Dans l'espace de deux ans, cette tuméfaction atteignit l'épine iliaque antéro-supérieure et la ligne médiane de l'abdomen. A la fin de ces deux ans, cette masse combla la fosse iliaque gauche et arriva jusqu'au pubis. En même temps se manifestèrent des sensations douloureuses de plus en plus vives, exagérées par la marche et la station debout. On remarquait aussi un certain degré de pâleur.

Six ans s'écoulèrent, puis une nouvelle visite médicale permit de reconnaître, en cette tumeur de l'hypocondre, une énorme tumeur de la rate. On pratiqua systématiquement plusieurs examens de sang (anémie d'environ 2.000.000 G.R., Hg : 30 %, leucocytes 5.000, présence de quelques normoblastes, absence absolue de tous les éléments anormaux de la série leucocytaire).

L'affaiblissement progressif, l'anémie, l'énorme splénomégalie primitive, l'absence d'hypertrophie du foie, d'ictère, d'ascite, de circulation veineuse collatérale, de ganglions, de formes jeunes anormales de globules sanguins, tous ces faits conduisirent au diagnostic de maladie de Banti à son premier stade.

La splénectomie fut exécutée deux ans après (septembre 1924). L'abdomen, exploré pendant l'opération, apparut normal. On ne trouva pas de ganglions lymphatiques hypertrophiés. Le foie, à la vue et au toucher, semblait sain.

La rate pesait 2.500 gr., elle avait une consistance charnue. une coloration rouge cuivre ; elle était homogène, sans follicules ni travées.

Examen histologique de la rate : A un petit grossissement, le tissu est homogène ; on ne trouve, en son sein, aucun follicule de Malpighi. Aucun signe de fibro-adénie. Dans les mailles

du tissu conjonctif, on trouve des cordons cellulaires, ou des cellules isolées, avec un noyau clair, un nucléole, un protoplasma très riche en granulations éosinophiles. Des îlots cellulaires sont formés de cellules identiques, mais non granuleuses, c'est-à-dire de cellules myéloïdes embryonnaires. Ces îlots cellulaires sont entourés de cellules petites, à noyau foncé, homogène (érythroblastes). Tantôt volumineux, tantôt formés de 4 à 5 éléments, ils ont l'aspect des centres myélo-érythroblastiques décrits par Cesa Bianchi.

L'auteur rapporte ensuite quelques autres particularités histologiques. Il attire l'attention sur les figures 6, 7, 8 et 9. « Dans les 3 premières, on observe des éléments géants isolés ou groupés, qui, comme ceux de Cesa Bianchi, ont les caractères des mégacaryocytes. Dans la figure 8, au centre d'une lacune, on a un mégacaryocyte en forme dégénérative et involutive. Dans la figure 9, on a des cellules tendant à fusionner leur protoplasma et leur noyau, à côté de figures pycnotiques pseudo-mitotiques, qui rappellent les éléments de Cesa Bianchi et qui seraient des mégacaryocytes dégénérés ».

L'auteur a observé dans son cas des formes très diverses de mégacaryocytes : des formes très jeunes, syncitiales et polycaryocytiques, dues à la fusion de plusieurs éléments jeunes dans une seule masse protoplasmique ; des formes mûres, gros éléments à noyau unique, avec plusieurs nucléoles et un protoplasma abondant et ramifié ; des formes dégénérées à noyau pycnotique, à chromatine granuleuse, ratatinée, à protoplasme rare ; des formes en phase évolutive, rares résidus nucléaires pycnotiques, en masse pseudo-karyokinétique, sans protoplasma propre.

« Les formes mégacaryocytiques sont certainement très nombreuses dans ce cas ; mais, ajoute l'auteur, beaucoup moins nombreuses que dans le cas de Cesa Bianchi. J'ai seulement trouvé de rares points que l'on puisse définir comme des foyers de mégacaryocytes, et dans lesquels, dans un même plan de section, les éléments soient au maximum 5 à 6. Il me semble qu'il est intéressant d'attirer l'attention sur

cette différence quantitative de mégacaryocytes entre mon cas et celui de Cesa Bianchi ».

Après l'intervention, la malade reprit de l'euphorie, elle avait en apparence une excellente santé. Mais 6 mois après, en mars 1925, un médecin remarqua une certaine augmentation du volume du foie ; celui-ci était indolore. Il n'existait pas d'autres symptômes.

Cette hypertrophie du foie augmenta progressivement et en décembre 1925, commença à devenir gênante : la malade se plaignit de pesanteur de l'hypocondre droit. Elle présentait aussi des troubles digestifs, du purpura, des épistaxis, des gingivorragies. La douleur de l'hypocondre droit augmenta peu à peu et devint insupportable. La malade entra à l'hôpital le 14 juin 1926.

Examen clinique : pas de ganglions hypertrophiés ; pas de fièvre. Le sternum était légèrement douloureux.

Le bord hépatique, lisse, régulier, était très bien perçu, l'organe emplissait tout l'hypocondre droit. Il était douloureux à la pression. La projection antérieure de son bord gauche mesurait 16 cm. sur la ligne xypho-ombilicale ; son bord supérieur répondait à la 4^e côte. Il n'existait pas d'ascite.

On fit trois examens de sang dont les résultats furent concordants : 5.2000.000 G.R. ; 80 % Hg. ; V.G. : 0,77.

Dans chaque examen, on observa de nombreuses hématies granulo-filamenteuses, de l'anisocytose, de la microcytose, de la poïkilocytose, de la polychromatophilie et une richesse anormale en éléments nucléés de séries rouge et blanche.

Les éléments nucléés de la série rouge étaient au taux de 14,7 % G.B. ; leur formule se décomposait de la sorte : 1,9 mégaloblastes ; 7,6 normoblastes ; 5,2 microblastes.

D'autre part, on comptait 80.000 G.B.

La formule leucocytaire était la suivante : formes indifférenciées 2,6 % ; myéloblastes 3,3 ; promyélocytes neutrophiles 2,4 ; myélocytes neutrophiles 8,1 ; myélo-éosino 0,7 ; myélo-baso 2 ; métamyélocytes neutrophiles 8,3 ; métamyélo-éosino 0,6 ; métamyélo-baso 1,2 ; granulocytes neutrophiles

61,3 ; granulocytes éosino 2,8 ; granulocytes baso 0,7 ; lymphocytes 2,7 ; lymphocytes leucocytoïdes 1,1 ; monocytes 2,2.

Les plaquettes étaient très abondantes : « Sur 1.000 formes rouges et blanches comptées, on observa 4 formes ayant, soit dans leur noyau, soit dans leur protoplasma, les caractères typiques du mégacaryocyte, tels que les rapporte Di Guglielmo dans l'Hematologica, volume IV, 1923, fig. 1, 5 et 6 ».

On trépana la diaphyse tibiale au tiers supérieur, mais on ne put extirper de fragment de moelle ; on examina une goutte de sang qui s'échappait de cette moelle par l'orifice de trépanation. Cet examen montra une légère augmentation des formes jeunes de G.B. et une forte augmentation des formes jeunes de G.R.

La formule leucocytaire fut : 2,4 formes indifférenciées ; 4,9 myéloblastes ; 2,5 promyélocytes neutrophiles ; 0 promyélocytes éosino et baso ; 12,4 myélocytes neutro ; 1,4 myélocytes éosino ; 0,7 myélocytes baso ; 12,1 métamyélocytes neutro ; 0,2 métamyélocytes baso ; 56,8 poly neutro ; 2,2 poly baso ; 1,4 lymphocytes ; 0,4 lymphocytes leucocytoïdes ; 1,2 monocytes ; 0,5 formes de Rieder ; 0,2 métamyélocytes éosino.

On comptait 36,4 formes rouges nucléées pour 100 G.B., et leur formule était : mégalo blastes 13,3 ; normoblastes 50,2 ; microblastes 35,9 ; macrocytes à granulations azurophiles 0,6.

L'auteur, dans ce cas, conclut à une myélose aleucémique secondairement transformée en un état de « myélose erythroplastrino-leucémique ».

OBSERVATION XII

(Speroni et Llambias, 1929)

Sur un cas de splénomégalie avec hémocytoérythroblastémie et mégacaryocytose tissulaire.

Sous ce titre, les auteurs relatent l'observation clinique d'un homme de 68 ans qui, depuis un mois et demi, ressentait des douleurs dans les deux hypocondres, plus intenses dans

la station debout, ainsi qu'une sensation de poids et de plénitude à l'épigastre.

A l'entrée, on remarque une grande pâleur des conjonctives et l'on palpe dans les deux fosses sus-claviculaires, de petits ganglions. L'examen général est négatif. Il révèle cependant un abdomen augmenté de volume dans sa partie supérieure, une grosse rate qui déborde les fausses côtes de six travers de doigt, ainsi qu'un gros foie dont la limite supérieure remonte à la 4^e côte et dont le bord inférieur, lisse et dur, est perçu à trois travers de doigt du rebord costal, sur la ligne horizontale de l'ombilic.

L'affection évolua dans l'apyrexie, à part une légère ascension thermique terminale. Le sujet mourut le 7^e jour de son séjour dans le service, soit au bout d'un mois et demi de maladie.

Le sang contenait 4.300.000 globules rouges avec anisocytose et polychromasie, et 4.275 globules blancs. L'équilibre leucocytaire se caractérisait avant tout par l'abondance des formes primordiales blanches (hémocytoblastes) et rouges (érythroblastes), la lymphocytose relative et l'extrême rareté des polynucléaires. Les plaquettes étaient très rares.

La formule des éléments nucléés des deux séries rouge et blanche donnait, en effet :

Pour la série blanche : 1,33 ? poly pour 100 éléments (1) ; 48 lymphocytes ; 12,66 hémocytoblastes.

Pour la série rouge : 36,44 globules rouges nucléés (dont 2,66 mégaloblastes et 33,78 normoblastes).

L'autopsie montre des adhérences pleurales, une sclérose de la valvule mitrale et des sigmoïdes aortiques, une légère dilatation de l'aorte ascendante.

Le foie est gros et sa consistance augmentée. La rate, plus grosse, pèse 1.320 gr. et adhère au diaphragme ainsi qu'au

(1) Les chiffres donnés de la formule leucocytaire semblent comporter une erreur dans le pourcentage. Il s'agit probablement d'une faute typographique dans l'article original.

rein. Il n'y a rien à signaler aux autres organes, à part des lésions de néphrite chronique.

L'examen histologique montre dans tous les organes étudiés (reins, foie, moelle osseuse, ganglions, amygdales, rate), des nodules cellulaires disséminés et constitués à peu près tous sur le même mode. Ces nodules se caractérisent, en effet, par des amas de cellules géantes, polycaryocytes, d'une part, et mégacaryocytes, de l'autre. Entre ces deux types cellulaires, on retrouve toutes les formes de transition possibles.

La moelle osseuse contient des amas étendus et irréguliers de globules rouges à noyau ; on note aussi des cellules mononucléées, agranuleuses, à protoplasme basophile et à noyau clair nucléolé. Mais il y avait surtout de nombreux mégacaryocytes, les uns contenant à l'intérieur de leur protoplasma un groupement de noyaux arrondis, clairs et distincts, les autres formés d'une masse nucléaire compacte et irrégulière, d'aspect sombre. Ces cellules géantes sont capricieusement réparties, mais affectent, toutefois, une certaine prédilection pour le voisinage des capillaires.

Dans *la rate*, les corpuscules de Malpighi ont presque totalement disparu, les cordons de Billroth sont le siège d'une légère sclérose collagène et sont richement pourvus en cellules et en globules rouges ainsi qu'en mégacaryocytes analogues à ceux de la moelle osseuse. Par leur abondance, ces mégacaryocytes « forment, pour ainsi dire, le cadre histologique de la rate ».

Les ganglions ont leur forme normale conservée. Mais dans les zones corticale et médullaire, se voient, irrégulièrement et capricieusement dispersés, un grand nombre de mégacaryocytes, identiques à ceux de la rate et de la moelle osseuse.

Dans *le foie*, il n'y a aucun signe de cirrhose. On y aperçoit de nombreux *hémocytoblastes* et de nombreux mégacaryocytes.

Les reins présentent des lésions de sclérose artérielle et glomérulaire. On rencontre autour des vaisseaux, des amas cel-

lulaires circonscrits, analogues à ceux des autres organes et accompagnés aussi de nombreux mégacaryocytes.

Les poumons ne présentent ni sclérose, ni inflammation. Les alvéoles contiennent de grandes cellules chargées de pigment. Dans les capillaires intra-alvéolaires, se rencontrent des mégacaryocytes qui en obstruent la lumière.

L'amygdale, au-dessous d'une ulcération tapissée d'un exsudat fibrineux, contient les mêmes cellules, qui ont été décrites plus haut, ainsi que de nombreux mégacaryocytes.

OBSERVATION XIII

(Gaudier et Houcke, 1930, et Thèse de Mizon)

Etude anatomo-clinique d'un cas de splénomégalie myéloïde aleucémique.

Un homme de 48 ans, qui avait eu, deux ans auparavant, une furonculose grave avec anthrax, se met à présenter, depuis une dizaine de jours, une augmentation de volume du ventre, ainsi que des coliques douloureuses de l'hypocondre gauche.

Il s'agit d'un sujet amaigri et anémié, présentant une température subfébrile à 38°.

L'examen décèle une grosse rate, atteignant l'épine illiaque antéro-supérieure. Il n'y a ni foie, ni ganglions perceptibles.

Le sang, à part une légère leucopénie et un peu de mononucléose, est normal. Il renferme :

4.200.000 hématies, 4.900 leucocytes, 56 poly neutro %, 4 poly éosino, 12 grands mono, 12 moyens mono, 16 lympho, ni globules rouges nucléés, ni myélocytes.

On pratique une splénectomie. Mais la mort survient le 9^e jour.

L'autopsie montre l'absence d'adénopathies, l'existence d'un foie de 1.820 gr. et d'une hyperplasie de la moelle os-

seuse costale et tibiale qui est rouge, la rate pèse 3.300 gr. et présente deux infarctus : à la coupe, sa consistance est ferme et l'on aperçoit de grosses travées scléreuses qui sillonnent l'organe.

L'examen histologique montre quelques nodules caséux cicatriciels du poumon, un foie légèrement cirrhotique, sans foyer myéloïde, ni mégacaryocyte. La moelle osseuse est hyperplasiée et ce sont les myéloblastes et les myélocytes qui sont les éléments dominants. Les mégacaryocytes y sont, par contre, plus rares que normalement.

La rate, en dehors de volumineux infarctus sous-capsulaires d'origine thrombotique locale, présente une sclérose intense à type d'épaississement capsulaire et de larges travées fibreuses, une raréfaction et réduction de volume des follicules de Malpighi, une congestion très marquée des sinus veineux. Les cordons de la pulpe sont riches en splénocytes, lymphocytes, plasmocytes et myélocytes éosinophiles, mais ne contiennent que fort peu de globules rouges nucléés. Mais la principale caractéristique réside dans la particulière *abondance des mégacaryocytes de la rate*. Situés dans les sinus, ils donnent à la coupe un aspect tout à fait particulier. Ils revêtent divers aspects morphologiques, parmi lesquels les formes à noyau pycnotique sont loin d'être rares. En certains points, on aperçoit nettement des transitions entre les cellules endothéliales et ces mégacaryocytes. Il faut également signaler dans le même organe, *l'abondance des thrombus vasculaires à mégacaryocytes et à plaquettes*.

OBSERVATION XIV

(Favre, Croizat et Guichard).

Il s'agit d'une malade qui entre dans le service du P^r Favre, à l'Hôtel-Dieu de Lyon, et y fit un long séjour. Son histoire pathologique se résumait à l'apparition d'un syndrome hépato-splénique caractérisé par l'apparition d'un gros foie

et surtout d'une rate volumineuse, débordant largement dans l'abdomen, et qui exerça la sagacité des cliniciens. Tous les diagnostics des splénomégalias furent passés en revue sans qu'aucun ne fut jugé satisfaisant. L'état général resta pendant longtemps bien conservé. La formule hématologique rouge et blanche, examinée à plusieurs reprises, était entièrement normale à part une légère polynucléose. Ce n'est qu'à la phase toute terminale de la maladie que survint une poussée de leucocytose à 20.000, avec une réaction myélocytaire nette du sang.

En présence de cette splénomégalie, on discuta à plusieurs reprises l'intervention, mais on hésitait devant l'âge de la malade et le volume de la rate. L'opération fut enfin décidée et permit l'exérèse d'une énorme rate d'aspect homogène à la coupe. L'exitus survint trois jours après l'intervention.

L'autopsie montre la présence d'un gros foie et d'une grosse rate, sans adénopathies notables. Un ganglion du hile hépatique qui paraissait normal et n'était pas hypertrophié, fut prélevé.

L'examen histologique montre des lésions sensiblement concordantes dans le foie, la rate et le ganglion (coloration hématoéosine et Giemsa).

Le foie, vu à petit grossissement, présente, disséminé de façon capricieuse, entre les travées hépatiques, des nids de petites cellules mononucléées. Ces nodules existent nombreux sur toutes les coupes, mais ne siègent jamais dans les espaces portes et sont fréquemment séparés les uns des autres par des espaces de tissu sain. Bref, ce n'est pas l'aspect d'une infiltration diffuse leucémique, mais bien celui d'un foie myéloïde en pleine reviviscence hématopoïétique.

Sur un tel tissu tranchent des cellules géantes, nettement visibles et caractéristiques autant par leurs grandes dimensions que par leur nombre qui est considérable. (Avec un oculaire 3 et un objectif 5, nous en avons plusieurs fois compté 12 dans un même champ microscopique et il est courant avec un oculaire 6 et un objectif 5, d'en apercevoir

5 à 7 dans un champ). L'on peut dire qu'aucune portion du parenchyme n'est dépourvue de ces grands éléments, dont nous allons pouvoir maintenant préciser la morphologie.

A un plus fort grossissement, les cellules hépatiques apparaissent normales. Il n'y a pas de cirrhose. Trois modifications importantes sont à signaler.

Il est fréquent d'apercevoir, entre les travées hépatiques, de volumineuses cellules ovalaires, isolées ou réunies deux à deux, à noyau arrondi, nucléolé et remarquablement clair. Elles font souvent suite à des éléments identiques, mais allongés, qui sont des cellules de Kupffer tuméfiées. De tels éléments ressemblent étrangement aux cellules réticulo-endothéliales et aux hémocytoblastes. Parfois isolées, elles voisinent fréquemment avec des îlots myéloïdes.

Les nodules myéloïdes revêtent la forme de petits amas cellulaires qui refoulent autour d'eux les travées hépatiques et sont ainsi logés dans des lacunes ovalaires dont chacune représente un petit centre d'hématopoïèse. Ailleurs, ils sont plus discrets ; on les voit disposés en trainées le long des espaces intertrabéculaires.

Ils sont en majeure partie constitués de myéloblastes, de myélocytes, et de polynucléaires. Il est aisé, dans tout foyer bien développé de suivre les transitions qui unissent ces différents stades cellulaires. On voit le myélocyte prendre un noyau en haltère, puis se muer en un polynucléaire bi ou trilobé. Ces éléments se disposent quelquefois en couronne autour d'une lumière centrale ou d'un hémocytoblaste. Nous avons aperçu de rares globules rouges nucléés.

Les cellules géantes qu'avait révélées le petit grossissement sont en réalité des *mégacaryocytes*. Ils sont très nombreux et de ce fait très difficiles à étudier. Avec un oculaire 6 et un objectif à immersion au 1/15, nous en avons plusieurs fois compté 5 dans un même champ d'immersion.

Ils peuvent apparaître isolés dans les espaces intertrabéculaires. Le plus souvent ils font partie des îlots myéloïdes dont ils occupent rarement le centre. Tantôt renflés, remplis-

sant une sorte de logette adaptée à leur forme ovulaire, ils se montrent ailleurs allongés, moulés sur les travées de Remak voisines.

Ce sont presque uniquement des éléments adultes, dépourvus de nucléole. Ils ont la forme habituelle des mégacaryocytes au stade de maturité, avec un protoplasma plus ou moins abondant, éosinophile ou basophile, avec des noyaux en fer à cheval, bourgeonnant dans plusieurs plans et mûriformes, disposés en chapelet ou en couronne. Les figures de dégénérescence à noyau pycnotique nous ont paru extrêmement rares, nous avons vu seulement quelques aspects dits pseudo-karyokinétiques.

En de très rares endroits, nous avons aperçu des mégacaryocytes appendus en quelque sorte au cadre réticulaire par une sorte de pédicule. Il est assez fréquent de voir également des amas de deux ou trois gros éléments à noyau clair, arrondi et vésiculeux, juxtaposés, entourés ou non d'un essaim de cellules myéloïdes et qui peuvent faire penser soit à des polycaryocytes, soit à des figures de tuméfaction réticulo-endothéliales, premier stade des éléments mégacaryocytaires.

La rate, vue à un petit grossissement, revêt l'aspect d'un tissu homogène où les follicules de Malpighi sont considérablement diminués de nombre et de volume, mais encore reconnaissables. Des travées fibreuses sillonnent de loin en loin le parenchyme, mais elles sont très rares et peu développées : pratiquement il n'y a pas de sclérose de l'organe. On aperçoit, par contre, de nombreuses cellules géantes, éparpillées dans la pulpe.

Un examen à un plus fort grossissement révèle des follicules lymphoïdes amoindris, mais de structure normale, ainsi qu'un profond bouleversement de la pulpe splénique.

Celle-ci a subi, en effet, une métaplasie myéloïde totale et diffuse. Les globules rouges nucléés y sont rares ; par contre, les éléments de la série blanche prédominent : ce sont des myéloblastes et des myélocytes parfaitement reconnaissables,

mais surtout de très nombreux polynucléaires neutrophiles et quelques uns éosinophiles. Il est frappant de constater la particulière abondance des polynucléaires à quatre, cinq, six et même sept lobes nucléaires qui, par le caractère pluri-segmenté de leur noyau et les contours épineux de celui-ci, rappellent les pléocaryocytes.

Les mégacaryocytes sont très nombreux et existent sur tous les points des préparations. Ils revêtent le type adulte, dépourvus de nucléole et sont tout à fait comparables à ceux que nous avons décrits dans le foie. Les formes à noyau sombre, riche en chromatine, ainsi que les figures dégénératives, sont assez rares.

Ces éléments sont diffusément répartis, soit isolément, soit par groupe de quatre ou cinq sans aucune systématisation. Ils ne paraissent pas plus nombreux autour des foyers myéloïdes. Relativement rares dans les cordons pulpaire, ils abondent dans les sinus dilatés, dont les parois sont elles-mêmes modifiées.

Les figures de tuméfaction réticulo-endothéliale sont, en effet, très spéciales dans la rate, par leur aspect et leur étendue : au milieu des éléments myéloïdes et granulocytaires diffusément répandus dans la pulpe, on aperçoit, en effet, de nombreux noyaux clairs, arrondis, ovalaires, fusiformes ou allongés, qui représentent les noyaux des cellules réticulaires tuméfiées. Ailleurs les éléments endothéliaux tapissent les sinus, se gonflent et s'arrondissent en même temps que leurs noyaux grossissent, deviennent clairs et vésiculeux.

Il existe des transitions entre ces aspects de réticulo-endothéliose splénique et les éléments myéloïdes ou mégacaryocytaires : ici, en effet, on aperçoit d'abondants hémocytoblastes et l'on voit les éléments réticulaires ou endothéliaux tuméfiés, entourés d'une bordure d'éléments myéloïdes ; plus loin les hémocytoblastes se juxtaposent et se fusionnent, rappelant vaguement des figures mégacaryoblastiques.

Telle est la constitution histologique du parenchyme spléque : l'infiltration cellulaire myéloïde, quoique diffuse et

généralisée, est loin d'avoir la richesse et la densité d'une rate leucémique ordinaire. Les figures de réticulo-endothéliose et la grande abondance des mégacaryocytes sont aussi deux faits très spéciaux.

Le ganglion du hile hépatique atteint les dimensions d'un très gros pois. Vu à un petit grossissement, il apparaît en voie de complet remaniement. Dans la corticale, les follicules lymphoïdes sont en grande partie remplacés par des cellules plus claires et moins nombreuses ; ils persistent encore contre la capsule, sous forme de vestiges irréguliers. La médullaire présente encore de nombreux amas lymphocytaires et des formations caséeuses sur lesquelles nous reviendrons.

Le parenchyme du ganglion ne présente aucune trace de sclérose, mais est le siège d'une dilatation considérable et généralisée des capillaires sanguins.

A un plus fort grossissement, on constate que le ganglion est en pleine transformation myéloïde. Les lymphocytes y sont rares et groupés en petits amas dans la corticale ou dans la médullaire. Les follicules lymphoïdes primitifs sont remplacés par des amas myéloïdes où l'on rencontre de nombreux éléments volumineux, à protoplasme basophile et à gros noyaux clairs et nucléolés, qui sont des myéloblastes. Les myélocytes sont également nombreux, mais il y a surtout une véritable accumulation de polynucléaires neutrophiles et aussi éosinophiles. Il s'y joint quelques plasmocytes et aussi des mégacaryocytes, ce qui contribue à donner aux lésions ganglionnaires un aspect polymorphe. Nous n'avons pas vu dans le ganglion de globules rouges nucléés.

Les *mégacaryocytes* sont extrêmement abondants : à un petit grossissement (oculaire 3, objectif 5) nous avons pu en compter 49 dans un même champ microscopique. En tous cas, il est courant d'en apercevoir 6 à 12 avec le même grossissement, et avec un oculaire 6 et un objectif à immersion au 1/15, 6 à 8 par champ de microscope.

Ils prédominent dans les voies caverneuses du ganglion,

contre la capsule. On en rencontre quelques uns à la périphérie des amas lymphoïdes subsistants, jamais à leur intérieur. Nous n'en avons jamais vu dans les capillaires sanguins. Ils abondent au contraire dans les îlots myéloïdes où ils ont une situation centrale et sont environnés de toutes parts de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, de myélocytes et de myéloblastes.

Ce sont surtout des mégacaryocytes adultes à noyau chromatique sans nucléole. Les formes pycnotiques et pseudokaryokinétiques existent, mais sont relativement rares.

Enfin, la médullaire du ganglion contient des nodules caséux à nombreuses cellules épithélioïdes et géantes du type Langhans, qui présentent les caractères de follicules tuberculeux à différents stades d'évolution, mais en l'absence d'inoculation, cette interprétation étiologique comporte des réserves formelles.

OBSERVATION XV

(*MM. Langeron, Favre, Croizat et Guichard, 1930*).

Il s'agit d'une femme âgée de 55 ans, sans antécédents particuliers, célibataire, ayant eu sa ménopause à 49 ans.

Il y a un an, elle alla consulter un médecin pour des vertiges. On lui trouva une tension artérielle systolique à 22 et une grosse rate. On lui prescrivit alors un traitement qu'elle ne peut préciser. Depuis ce moment, les vertiges continuent, des troubles digestifs assez vagues sont apparus, puis une pesanteur abdominale s'installe, pour laquelle la malade porte une ceinture qui la soulage suffisamment. Pas de symptômes fonctionnels. La malade, qui pèse actuellement 46 kg. 500, a maigri de 5 kgs en deux ans.

Le 1er décembre 1930, on trouve une grosse rate indolore et de forme normale, descendant à l'ombilic ; un gros foie régulier et indolore ; un léger subictère conjonctival. Il n'y a pas de ganglions, pas de température, pas de prurit. Le cœur

est régulier à 80, la tension artérielle est de 18/6 ; il n'y a rien aux poumons, rien au système nerveux. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine ; les selles sont normales. Les radioscopies pulmonaire, médiastinale et digestive, sont normales.

Examen hématologique : Signe du lacet, négatif ; tendance aux ecchymoses ; temps de saignement de 3 minutes 30" ; temps de coagulation de 12 minutes avec caillot normal.

Il y a 3.500.000 hématies ; 70 % d'hémoglobine ; V.G. à 1 ; anisocytose et polychromatophilie, nombreux globules rouges à noyau, 7.200 globules blancs, dont 78,73 poly neutro, 2,4 poly éosino, 1,2 poly baso, 19,21 lympho et mono, pas de formes anormales de globules blancs.

Réaction de Wassermann négative dans le sang. Métabolisme basal augmenté de 12 %.

Une intervention (splénectomie) est proposée à la malade qui la refuse et quitte le service.

La malade revient le 17 novembre 1931 avec les mêmes symptômes ; l'état général est moins bon. Le ventre est ballonné, sans ascite. La rate semble avoir augmenté de volume.

Examen du sang :

Globules rouges : 2.490.000 ; Hg : 90 % ; V.G. : 1,80 ; anisocytose ; polychromatophilie, nombreux globules rouges à noyau, nombreux hémotoblastes, épreuve de la résistance globulaire : l'hémolyse débute à 5 p. 1.000 et est complète à 4,4 p. 1000. 8.400 G.B. avec 57-70 poly. neutr., 4 et 0 éos., 3 et 1 bas., 35 et 27 lymph. mono., 1 et 2 grands mono.

La splénectomie est alors acceptée. Elle est pratiquée sans aucun incident, après avoir été précédée d'une transfusion de 250 cc. de sang que l'on répète après l'opération. On fait en même temps une biopsie hépatique.

Le 3^e jour et les jours suivants, la diurèse baisse et des signes cliniques d'azotémie apparaissent (torpeur, etc.) ; azotémie à 2 gr. 40 ; albuminurie de 0,25 ; tension de 16/9. Un traitement est institué par les injections intra-veineuses

de sérum glucosé hypertonique et la théobromine. Au cœur, on perçoit un souffle systolique de la pointe; la tension monte passagèrement à 19. En somme, il s'est agi d'une poussée de néphrite aiguë post-opératoire qui s'amende rapidement.

La rate enlevée pèse 1.600 gr.

Quinze jours après l'intervention, les signes cliniques d'azotémie ont disparu. La tension est de 13/7; il n'y a pas d'œdème. On fait un examen de sang :

Cl. plasmatique	3,31
Cl. globulaire	1,77
Créatinine	0,033 mgr.
Az. polypeptidique	0,42
Urée	2,42
Indoxile : non décelable.	

Un mois après l'intervention, on trouve : G.R. : 2.720.000; Hg. : 70 %; V.G. : 1,29; G.B. : 20.400; Poly. neutr. : 94; lympho mono : 6.

Azotémie : 0,45. Constante d'Ambard : 0,16.

Trois mois et demi après l'intervention, on trouve :

Globules rouges : 2.010.000; Hg : 80 %; V.G. : 1,99; globules blancs : 30.000; poly neutro : 80-82; éosino : 3-0; lympho mono : 15-16; grands mono : 2-2.

La malade reste faible et les forces ne reviennent que très lentement. On n'a noté aucun signe clinique nouveau.

A la fin de mars 1932, la malade part chez elle et depuis on ne sait ce qu'elle est devenue.

L'examen histologique a porté sur un fragment de rate et sur un fragment de foie prélevé par biopsie. Les colorations ont été pratiquées à l'hématéine-éosine, au Giemsa et à la méthode trichromique (Hématoxyline-Fuschine, ponceau, bleu Poirier).

Le foie présente des lésions nettes : entre les travées hépatiques, on aperçoit une infiltration de cellules mononucléées, qui témoigne d'une réaction myéloïde, discrète il est vrai, mais nette. A un plus fort grossissement, on voit, en

effet, que ces éléments mononucléés s'amassent en files et en trainées dans les capillaires intertrabéculaires ; ils se groupent par paquets de quatre ou cinq cellules au maximum et sont formés en majeure partie d'éléments polyédriques à protoplasma basophile réduit et à gros noyau clair vésiculeux. Ces cellules, en tous points assimilables aux myéloblastes, voisinent avec des myélocytes dont beaucoup possèdent des granulations cytoplasmiques éosinophiles et avec de très rares polynucléaires. Par places, on rencontre d'indiscutables globules rouges nucléés. Cette infiltration myéloïde se retrouve aussi dans certains espaces portes.

Les mégacaryocytes sont assez nombreux dans le foie : à un petit grossissement (oculaire 3, objectif 6), nous en avons facilement compté 4 à 8 par champ microscopique. Ils revêtent le type adulte, avec un noyau clair ou chromatique, toujours dépourvu de nucléole. Sur des coupes colorées au Giemsa et soigneusement différenciées, nous avons distingué dans le protoplasma éosinophile de ces éléments, des granulations bleuâtres qui sont probablement des corps plaquetto-gènes. Les mégacaryocytes observés ont parfois un noyau pycnotique, ailleurs ils revêtent l'allure d'éléments jeunes, formés de deux ou trois noyaux clairs jumelés, et il est difficile de dire s'il s'agit là d'éléments constitués ou de la simple juxtaposition d'éléments réticulo-endothéliaux tuméfiés.

Ces mégacaryocytes existent en tous les points des préparations, tantôt isolés, tantôt au voisinage d'éléments myéloïdes. Nous avons vu plusieurs fois des mégacaryocytes logés dans des cavités arrondies ou quadrangulaires et réunies aux éléments endothéliaux par un mince pédicule allongé.

Il n'y a aucune altération des cellules hépatiques, aucun signe histologique de cirrhose.

Le fragment de rate présente des follicules lymphoïdes normaux en taille et en nombre. Le parenchyme splénique ne paraît modifié qu'au centre de la préparation où il existe un nodule vaguement arrondi, mal limité, du diamètre d'une noisette.

Ce nodule présente de multiples cavités arrondies juxtaposées, contenant de très nombreux éléments mononucléés, groupés en amas. Ces nids cellulaires sont formés d'éléments de petite taille, à noyau foncé en tache d'encre et à protoplasme éosinophile quelquefois visible, qui nous ont paru être des globules rouges nucléés. Ils voisinent avec des mégacaryocytes situés dans les mêmes cavités.

Le tissu splénique qui sépare ces lacunes arrondies est très riche en volumineux éléments polyédriques, à protoplasma basophile réduit et à noyau arrondi, clair, qui sont des myéloblastes. Ces cellules voisinent également avec des myélocytes dont le plus grand nombre possèdent des granulations éosinophiles parfaitement visibles. Les polynucléaires sont, par contre, très rares. Toute cette infiltration cellulaire est loin d'avoir la densité des nids érythroblastiques et de s'imposer d'emblée comme eux, à un petit grossissement.

Les *mégacaryocytes* voisinent avec les foyers de globules rouges nucléés et sont plongés dans les mêmes cavités arrondies. Il est fréquent d'en compter quatre ou cinq dans une même lacune qu'ils arrivent d'ailleurs à remplir à eux seuls. Plus loin, ils coexistent avec les amas érythroblastiques et sont toujours situés à la périphérie.

L'aspect n'est nullement celui d'une rate leucémique, mais bien d'un organe en état de reviviscence myéloïde partielle, où les globules rouges nucléés, les myélocytes éosinophiles et surtout les mégacaryocytes l'emportent sur les éléments des autres séries.

OBSERVATION XVI

(Downey-Palmer et Powell, 1930).

*« L'origine des mégacaryocytes dans la rate et le foie
dans un cas de myélose atypique ».*

Sous le nom de « myélose atypique », les auteurs rapportent l'histoire d'une femme de 56 ans, qui entre dans le ser-

vice le 8 mai 1925. L'affection actuelle avait débuté, trois ans auparavant, par de la dyspnée, de l'asthénie et des poussées successives de purpura. Deux ans plus tard, la malade s'aperçoit que son abdomen grossit progressivement en même temps qu'elle éprouve une douleur de plus en plus vive dans la moitié gauche du ventre.

A l'entrée, la patiente se plaint de ballonnement et de douleurs dans l'abdomen, de dyspnée. L'examen révèle de l'œdème des malléoles, des taches purpuriques cutanées, mais surtout une énorme rate qui va du rebord costal jusqu'au pelvis et rejoint en avant la ligne médiane ombilicale. Il n'y a pas de ganglions perceptibles.

Plusieurs examens furent pratiqués : ils montrèrent une anémie modérée croissant de 3.390.000 hématies à 2.400.000 avec polychromasie, poikilocytose et anisocytose. L'hémoglobine atteignait le taux de 60. Au troisième examen (le 19 mai 1925), on trouva un mégalo-blaste pour 100 leucocytes et au 5^e examen (le 24 juin 1925), de nombreux normoblastes.

Le taux des globules blancs augmenta de 1950 (à l'entrée) jusqu'à 3.300 par mmc.

Les plaquettes montaient du taux initial de 32.000 jusqu'à 420.000. On trouva un jour en petit nombre dans le sang circulant, des noyaux de mégacaryocytes, dépourvus de protoplasma, analogues à ceux que figure Di Guglielmo dans sa planche 18.

La formule leucocytaire montre un taux sensiblement normal de polynucléaires neutrophiles (qui passèrent du chiffre de 63 à 51 %), un pourcentage légèrement élevé de polynucléaires éosinophiles (2,3 à 1 %) et de polynucléaires basophiles (7 et 4 %). Il y avait un certain degré de lymphocytose (35 à 32 %). Des myélocytes furent trouvés de façon presque constante (5, 8, puis 12 %) et également quelques myéloblastes.

En raison de la faible leucocytose, on ne pratique pas de traitement radiothérapique. La splénectomie fut pratiquée le 9 août 1925, elle fit monter le taux des globules jusqu'à

10.000. L'état clinique s'améliora, la malade sortit, mais mourut le 26 novembre suivant, sans que l'on ait pu faire l'autopsie.

La rate pesait 2.700 gr. et présentait à la coupe une surface rouge sombre, ferme et lisse. Un fragment de foie fut prélevé par biopsie pendant l'opération.

Examen histologique.

Le foie contient, dans ses sinusoides, des mégacaryocytes des myéloblastes et des globules rouges nucléés, en proportion variable suivant les points. Les mégacaryocytes sont à différents stades de leur développement et quelques uns en dégénérescence. Il n'en existe aucun dans les veines portes, les artères ou la veine centro-lobulaire. Les espaces portes ne présentent aucune infiltration cellulaire.

La rate présente encore quelques corpuscules de Malpighi. Certaines régions de la pulpe sont très fibreuses, d'autres sont au contraire remarquablement denses et contiennent quelques mégacaryocytes libres, à côté de très nombreuses cellules qui, avec leur noyau pâle et nucléolé, avec leur protoplasma basophile, paraissent être des myéloblastes. A d'autres endroits, on rencontre, disséminés çà et là, sous forme de cellules isolées, des myélocytes typiques, pour la plupart neutrophiles et quelques-uns éosinophiles. Les globules rouges nucléés sont fréquents, mais ne sont associés ni avec les myélocytes ni avec les mégacaryocytes.

Les mégacaryocytes sont les éléments les plus frappants du tissu splénique : ils sont presque tous situés dans les sinus, eux-mêmes très élargis, et voisinent avec quelques polycaryocytes.

OBSERVATION XVII

(Weil P. E., Chevallier Paul et Sée G.)

Splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyélocythémique.

Va..., 58 ans, manoeuvre, entre à l'hôpital le 2 septembre 1930. Ses antécédents pathologiques sont absolument né-

gatifs. Il se plaint depuis quelques mois de gêne abdominale, de fatigue, et ressent depuis 15 jours une douleur vive dans la station debout et les mouvements respiratoires au niveau de l'hypocondre gauche.

A l'examen, bon état général, sans amaigrissement apparent. L'abdomen est augmenté de volume surtout du côté gauche : on trouve dans le flanc une volumineuse tumeur occupant tout le flanc gauche et descendant dans la fosse iliaque ; elle atteint, en dedans, la ligne ombilicale et sa matité remonte à 10 cm. au-dessus du rebord costal. La tumeur est régulièrement arrondie, sauf sur son bord antérieur et interne où l'on aperçoit nettement des incisures. Elle donne le contact lombaire. Il n'y a pas de mobilité respiratoire, ni changements dans les diverses positions du malade. A la radioscopie la masse est située au-dessus du côlon qu'elle abaisse ; elle refoule l'estomac sur la droite.

Pas de ganglions. Le foie paraît normal. Cœur, poumons, urines, normaux.

G.R. : 5.000.000 ; Hg. : 70 ; V.G. : 0,70 ; G.B. : 22.000 ; poly : 79 ; éos. : 0 ; bas. : 1 ; moyens mono : 10 ; grands mono : 8 ; lympho : 2 ; aucun élément anormal, temps de saignement : 10'5.

La splénectomie est pratiquée le 7 septembre, après une transfusion de 300 cc. La rate est énorme, très adhérente au niveau du pôle supérieur et du côlon. L'ablation est difficile. La rate pèse 2.700 gr.

Le malade succombe 24 heures après l'opération par choc. L'autopsie n'a pu être faite.

Examen de la rate. Elle est ferme, d'une consistance augmentée, avec une capsule épaissie. La coupe montre un aspect homogène rougeâtre, avec quelques zones hémorragiques. Par place on trouve quelques nodules jaunâtres.

L'examen microscopique de plusieurs fragments a donné les mêmes résultats : au faible grossissement on est frappé de l'aspect généralement homogène ; dans la nappe cellulaire presque uniforme, on reconnaît cependant la rate au reste

de quelques follicules de Malpighi ; on aperçoit aussi des bandes fibreuses et un petit nombre de nodules pathologiques.

Les follicules lymphatiques sont rares et réduits à une petite couronne de lymphocytes entourant une artériolle.

Le tissu fibreux est en quantité exagérée ; il ne dessine pas un réseau serré dans la pulpe, mais forme de gros trousseaux fibreux qui segmentent la nappe pulpaire en vastes territoires et vont s'insérer sur la capsule.

Les nodules pathologiques sont peu nombreux dans les coupes et il faut tenir compte qu'on a surtout choisi des fragments où, à l'œil nu, on apercevait de ces nodules, ils sont de deux sortes : les uns sont des nodules de Gandy-Gamna typiques, avec leur disposition périvasculaire, leur couronne périphérique hémorragique, leur centre nécrotique infiltré de chaux et de fer, où se voient, avec quelques macrophages, des fibres normales, et dégénérées et les aspects classiques de filaments d'aspect mycélien ; les autres sont tout à fait inhabituels. Le vaisseau central, lui-même plus ou moins dégénéré, est entouré d'une zone de nécrose caséiforme, limitée par une mince bordure lymphocytaire.

La pulpe splénique est si chargée de cellules juxtaposées, qu'en beaucoup de régions, sinus et cordons, nets par place, sont difficiles à distinguer. La trame réticulaire est très développée et bien visible ; nombreuses sont les cellules réticulaires à gros noyau clair et à cytoplasme allongé. En certains points, qui paraissent surtout occuper l'emplacement des follicules disparus, l'aspect est celui d'une sclérose réticulaire jeune, elle-même plus ou moins infiltrée de cellules diverses ; ces flaqes en évolution fibreuse sont mal limitées.

Les mailles des cordons et les sinus sont presque partout infiltrés d'un si grand nombre d'éléments normaux et pathologiques que l'impression d'emblée est presque celle d'une leucémie myéloïde. Dans une même région les éléments sont divers et suivant les régions, la prédominance de telle ou telle variété, les juxtapositions d'éléments différents font des

plages assez différentes les unes des autres. Outre des hématies, des lymphocytes, de nombreux mononucléaires et des macrophages normaux, on rencontre des cellules qui imposent le diagnostic de réaction myéloïde. Ce sont des cellules arrondies, au protoplasme clair, plus ou moins abondant, à noyau foncé, à nucléoles analogues à ceux des cellules souches ; des cellules au noyau clair, encoché ou bilobé, avec granulations neutrophiles : myélocytes neutrophiles ; des polynucléaires adultes neutrophiles moins nombreux ; des cellules plus petites de la taille d'un globule rouge, qui ont un noyau arrondi très basophile, un protoplasme clair, acidophile et qui paraissent être des hématies nucléées ; des cellules possédant quelques grosses granulations arrondies basophiles, éparses dans le protoplasma et un noyau arrondi un peu irrégulier, qui paraissent être des myélocytes basophiles, d'autres, beaucoup plus nombreuses, possédant des granulations éosinophiles et qui sont manifestement des myélocytes éosinophiles ou des poly. éosinophiles qui se groupent généralement en îlots ; par place, quelques plasmazellen.

D'emblée, on est frappé par l'abondance de cellules particulières de très grande taille dont le vaste noyau ressort intensément sur le fond des coupes colorées. En certains points, elles manquent complètement ; en d'autres elles parsèment si nombreuses le champ, qu'on a, au premier regard, une impression identique à celle que donne une coupe typique de maladie de Hodgkin avec cellules de Sternberg.

De ces cellules, les plus petites ont au moins 30 microns ; les plus volumineuses atteignent 100 microns. Les plus petites ont une forme régulière, globuleuse, les plus grandes sont ordinairement polygonales ou étoilées. Le protoplasme est clair, régulier, homogène, sans granulations ou vacuoles ; il est légèrement éosinophile. Le noyau est polylobé, le nombre des lobes varie avec la taille de la cellule : on en trouve 3 à 4 dans les petites, 10 à 20 dans les grandes. Ce noyau est volumineux, boursoufflé, de forme irrégulière, disposé au centre de la cellule. Il est basophile, mais reste assez clair,

permettant d'y distinguer des grains chromatiques, des nucléoles. Il n'en est pas en caryocinèse.

Les rapports de ces grandes cellules avec le tissu splénique sont divers. Les plus grandes semblent par points, se continuer avec les fibres du tissu réticulé, par leurs angles protoplasmiques. D'autres se trouvent dans les sinus, soit seules, soit entourées de globules rouges et paraissent alors dériver de l'endothélium des vaisseaux. Elles ne semblent exercer de fonctions macrophagiques que de façon exceptionnelle vis-à-vis des globules rouges. En tous cas, ces cellules qui semblent des mégacaryocytes ont cette double localisation sinu-sale et pulpaire avec, pour origine, soit les cellules endothéliales, soit les cellules réticulaires.

OBSERVATION XVIII

(*Olmer Jean et Paillas J. E.*).

M. Cont..., âgé de 60 ans, journalier, entre dans le service de Clinique médicale du Professeur Olmer, en novembre 1933, pour splénomégalie. Celle-ci a été constatée assez fortuitement par son médecin à l'occasion d'un refroidissement un mois auparavant. Le malade éprouvait seulement, depuis un temps difficile à préciser, une légère sensation de pesanteur dans l'hypocondre gauche, qui l'incommodait peu et qui ne l'avait pas amené à consulter.

Ce malade, qui jusque-là était en très bonne santé et n'a aucun antécédent notable en dehors d'un éthyisme net, ne présente aucun autre trouble fonctionnel. Mais il est anémié et c'est la constatation de cette splénomégalie avec anémie qui amène son médecin à lui conseiller de se faire hospitaliser.

A l'examen, on se trouve en présence d'un homme de forte corpulence, qui a un état général assez bon, est apyrétique, mais dont les téguments sont pâles, en même temps que l'on note du subictère conjonctival. Comme seul accident hémor-

ragique, on relève dans les jours précédents, à deux reprises, des épistaxis d'ailleurs peu abondantes.

On décèle dans l'hypocondre et le flanc gauche une splénomégalie importante descendant jusqu'à une ligne horizontale passant par l'ombilic et s'arrêtant transversalement à deux travers de doigt de la ligne médiane. Elle mesure dans son grand diamètre 28 cm. Cette rate est lisse, régulière, indolore et bien mobile avec les mouvements respiratoires.

Cette hypertrophie de la rate s'accompagne d'une hépatomégalie, mais moins marquée ; le foie déborde de 4 travers de doigt le rebord costal ; il est lisse, régulier, indolore.

Il n'existe pas d'ascite.

L'exploration des divers territoires ganglionnaires ne montre pas d'adénomégalie.

L'examen du cœur, des poumons, du système nerveux, de l'appareil urinaire ne montre rien à signaler. Il existe seulement dans les urines des traces d'urobiline. L'azotémie est à 0 gr. 35. Le Wassermann dans le sang est négatif. Le taux de la cholestérinémie atteint 1 gr. 20. Une numération sanguine et une formule leucocytaire avaient été établies avant l'entrée du malade à l'hôpital, dès que la splénomégalie avait été révélée :

G.R. : 3.100.000 ; G.B. : 7.500 ; Hg. : 70 ; V.G. : 1,12 ; poly. neutr. : 54 ; poly. éos. : 2 ; myélocytes : 10 ; lymph. : 30 ; monocytes : 4 ; normobl. : 12 ; anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie.

Un mois après, dès l'hospitalisation, un nouvel examen du sang avait montré (9 novembre 1933) :

G.R. : 1.750.000 ; G.B. : 10.800 ; Hg. : 50 ; poly. neutr. : 53 ; poly. éos. : 1 ; myélocytes : 8 ; lymph. : 36 ; monocytes : 2 ; normoblastes et mégalo blastes : 13.

Le temps de saignement est de 12 minutes ; le temps de coagulation de 7 minutes ; le caillot est irrétractile ; le signe du lacet est négatif. L'hémolyse commence dans les solutions à 4 p. 1.000.

Un traitement est institué par des injections quotidiennes

d'hépatrol et par de petites transfusions sanguines répétées. Mais il n'a aucune action sur l'anémie comme le montrent les numérations successives.

Le 18 novembre, on pratique une épreuve de la spléno-contraction à l'adrénaline. Elle montre :

	<i>Avant adrénaline</i>	<i>Après adrénaline</i>
Globules rouges	1.856.000	2.168.000
Globules blancs	14.260	15.600
Poly. neutr.	48 %	54 %
Poly éosin.	2	1
Lymphocytes	43	33
Monocytes	2	1
Myélocytes	5	11
Hématies nucléées ...	12	20
Anisocytose et poikilocytose.		

Devant l'échec du traitement médical, on est amené à conseiller la splénectomie qui est pratiquée, après transfusion préalable la veille et le matin même de l'intervention, par le Dr de Vernejoul, chirurgien des hôpitaux. On enlève ainsi après ligature du pédicule splénique, une rate très adhérente pesant 4.800 gr.

Malgré des transfusions sanguines répétées, le malade ne survécut que 48 heures à l'opération.

Le temps de saignement s'était abaissé à 8 minutes, le temps de coagulation restant inchangé.

Après la splénectomie, 3 numérations et formules montrèrent :

Anisocytose et poikilocytose.

	27 nov.	28 nov.	29 nov.
Globules rouges	1.808.000	2.624.000	2.032.000
Globules blancs	16.400	19.000	23.300
Poly. neutr.	52	45	45
Poly. éosino	1	«	1

	27 nov.	28 nov.	29 nov.
Myélocytes	13	20	31
Métamyélocytes	4	10	6
Lymphocytes	15	10	7
Monocytes	9	2	1
Cellules indifférenciées.	6	13	13
Normo et mégalo blastes	70	150	160

Examen de la rate par M. le Professeur Cornil. — Les différents points de la préparation examinée sont tous identiques. L'ordination générale du tissu splénique est conservée, mais la pulpe blanche est considérablement diminuée d'importance eu égard au développement de la pulpe rouge prédominante. Les îlots de Malpighi sont rares ; ceux que l'on peut apercevoir sont réduits à une mince couronne lymphoïde péri- ou para-artérielle. De ce fait, le tissu examiné est constitué, dans sa presque totalité, par des travées de la pulpe rouge.

Les îlots de Malpighi sont formés par un centre de réaction réticulaire très marqué. Les cellules de la lignée histiocytaire sont très développées et très abondantes. Quelques phénomènes de macrophagie et des dépôts intra-cellulaires de pigments ocres sont à noter. Tout autour s'étend une mince couronne lymphoïde, lymphoblastique prédominante, avec fort peu d'éléments adultes. Il n'y a pas de couronne lymphocytaire.

Dans la plage rouge, on peut reconnaître deux sortes de lésions ressortissant les unes au réticulum, les autres à la lignée hématopoïétique.

Ici encore, le tissu réticulaire des cordons de Billroth, comme celui des îlots lymphoïdes, a subi un processus d'hyperplasie considérable. L'endothélium des sinus est réactionnel, de nombreuses cellules histiocytaires sont mobilisées. On aperçoit même en certains points des cellules extrêmement volumineuses. Des phénomènes de phagie sont visibles, mais peu importants. Les fibres de réticuline ne présentent rien de particulièrement notable.

Dans les espaces intra et extra-sinusaux se manifeste une réaction myéloïde excessivement nette. Tous les types de cellules existent : myéloblastes, myélocytes, mégaloblastes, quelques mégacaryocytes. Il y a fort peu d'éléments adultes, hématies nucléées ou polynucléaires. On peut enfin remarquer la présence de plasmocytes normaux et d'autres cellules d'aspect voisin, mais qui s'en différencient par certains caractères : cellules volumineuses avec noyau excentrique à chromatine disposée en boule, avec un protoplasma excessivement granuleux, bourré de granulations éosinophiles.

Nous notons enfin certaines plages de pulpe rouge dans lesquelles les cordons de Billroth sont distendus par un processus congestif (globules rouges normaux très abondants) et quelques rares îlots paramalpighiens qui constituent ce qu'on a décrit sous le nom de sclérose pulpaire.

OBSERVATION XIX

(Hugonot G. et Sohier R.)

Splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyélocythémique et tuberculose.

Le malade avait 64 ans lorsqu'il perçut les premiers signes de l'affection pour laquelle il devait être amené à nous consulter. Il accusait alors une sensation de fatigue accentuée avec perte de l'appétit et un amaigrissement de 5 kgs. Un médecin consulté constata, dès cette époque, une tuméfaction de l'hypocondre gauche et fit pratiquer un examen hématologique qui donna les résultats suivants : G.R. : 3.800.000 avec anisocytose et poikilocytose ; hématies nucléées 4 p. 100 éléments blancs ; G.B. : 11.000 ; poly. neutr. : 80 % ; lymph. et moyens mono. : 19 % ; myélocytes : 1 %.

Le malade subit alors 10 séances de radiothérapie pénétrantes dans la région thoraco-abdominale gauche.

18 mois plus tard, en juin 1933, nous fûmes appelés à l'examiner pour la première fois. Inquiet de la nature de son

affection, le malade n'accusait d'ailleurs aucun autre symptôme qu'une extrême lassitude. D'apparence robuste et bien musclé, en dépit de son asthénie, il n'avait présenté avant l'affection actuelle que 2 accidents pathologiques : un chancre syphilitique à 26 ans, traité régulièrement depuis, et à 27 ans, une dysenterie d'étiologie indéterminée.

A l'examen, on constatait, avant tout, une énorme rate, occupant tout l'hypocondre, le flanc et une partie de la fosse iliaque gauche, allant en largeur jusqu'à la ligne médiane. Elle était dure, à bords nets, non douloureuse. On la mobilisait sans trop de difficultés ; elle ne paraissait adhérer ni à la paroi ni aux organes voisins.

Le foie était également très volumineux, débordant de 5 travers de doigt, à bord antérieur lisse, régulier, de consistance ferme, non douloureux. On ne constatait ni circulation collatérale, ni ascite. Pas de subictère conjonctival.

On décelait, en outre, 4 à 5 petits ganglions du volume d'un pois, fermes, roulant sous les doigts et siégeant de chaque côté du cou. 2 ou 3 ganglions du même type siégeaient également dans les creux sus-claviculaires et aux aines.

On notait, par ailleurs, des signes cliniques et radiologiques discrets de pachypleurite du sommet droit.

L'examen des divers autres appareils ou organes ne révélait aucune anomalie notable, aucun signe clinique de syphilis en évolution.

L'examen hématologique du 9-6-1933 donnait : G.R. : 4.512.000 ; Hg. : 95 ; V.G. : 1 ; anisocytose, poikilocytose. Hématies nucléées : 3 p. 100 ; G.B. : 5.380 ; poly. neutr. : 83 ; poly. éosin. : 4 ; lymph. et moyens mono : 8 ; monocytes : 2 ; métamyélocytes : 3.

Examens sérologiques : B.W., Jacobsthal, Kahn : négatifs.

Séro-réaction de Besredka : négative. Vernes résorcine : D.O. = 5.

Sédimentation des hématies : normale. Temps de saignement : 9 minutes. Temps de coagulation : 18 minutes. Signe du lacet positif.

Le taux des protides du sérum était de 80 %.

$$\text{Rapport } \frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = 1,6.$$

Une épreuve de chasse splénique adrénalinique fit baisser le taux des polynucléaires à la 20^e minute, mais ne fit pas apparaître de myélocytes, ni d'autres éléments normaux.

On fit alors une biopsie d'un ganglion cervical.

Un traitement radiothérapique fut institué qui parut amener une diminution du volume de la rate et le malade put quitter l'hôpital en bon état général et apparemment peu gêné par une énorme tuméfaction splénique.

Revu le 19 juillet, alors que les irradiations avaient pris fin depuis un mois, il restait amélioré. La rate était de volume moindre qu'au premier examen, l'hépatomégalie persistait inchangée, de même que les petites adénopathies.

Les examens hématologiques étaient les suivants : G.R. : 3.460.000 ; Hg. : 80 ; V.G. : 1 ; normoblastes : 4. p. 100 leucocytes, mégalo-blastes : 0,5 %. G.B. : 11.450 dont : poly. neutr. : 79 ; lymph. et moyens mono. : 11,5 ; monocytes : 3 ; promyé. neutr. : 1 ; myélocytes neutr. : 4 ; myél. éos. : 0,5.

Le malade fut soumis à nouveau au traitement radiothérapique à la fin duquel l'ensemble syndromique était cliniquement inchangé. Du point de vue hématologique, on relevait les modifications suivantes : élévation du taux des hématies à 4.330.000, leucocytes à 4.600 dont : poly. neutr. : 88 ; poly. éosin. : 1 ; lymph. et moyens mono. : 11 ; pas de myélocytes, pas d'hématies nucléées.

Dans les semaines qui suivirent, l'état s'aggrava nettement. Une fièvre oscillant entre 37 et 38° était apparue. L'appétit était diminué, une asthénie profonde interdisait au malade le moindre effort. La tension artérielle était à 11/8. Enfin un symptôme nouveau était apparu sous forme d'une pyurie. L'examen des urines révélait à côté de nombreux polynucléaires altérés des colibacilles mais pas de B.K.

La rate était devenue douloureuse à la palpation, mais n'avait pas augmenté de volume.

Le 15 septembre, un examen hématologique montrait une anémie importante : G.R. : 2.800.000 ; Hg. : 75 ; V.G. : 1,33 ; anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie. Hématies nucléées : 2 % ; G.B. : 4.400 dont : poly. n. : 84,5 ; poly. éos. : 2,5 ; lympho et moyens mono : 9,5 ; monocytes : 1,5 ; métamyélocyte : 1 ; myélocyte : 1. Le temps de saignement était de 2 minutes et le temps de coagulation de 30 minutes.

A partir du 15 sept., la fièvre prit un type ondulant, oscillant entre 40°2 et 38°, par intervalle de 4 jours. La pyurie persista, s'accompagnant de pollakiurie et de dysurie avec colibacillurie abondante, mais ni les examens directs, ni les inoculations des urines au cobaye ne mirent en évidence de B.K.

Le 14 oct. 1933, après mise au repos complet et hépatothérapie, on constatait à l'examen du sang une diminution de l'anémie : G.R. : 3.430.000 ; Hg. : 75 ; V.G. : 1 ; hématies nucléées : 5 %. G.B. : 6.100, avec poly neutr. : 84 ; poly éos. : 1 ; poly bas. : 2 ; lymph. et moyens mono : 8 ; monocytes : 3, myélocytes neutr. : 2.

La cure de Whipple ayant été interrompue, l'anémie réapparaissait avec 2.616.000 hématies, une Vg. à 1,6, une leucopénie à 3.540. Mais le 7 novembre 1933, après une nouvelle opothérapie hépatique, l'image sanguine était la suivante : G.R. : 3.280.000 ; Hg. : 90 ; V.G. : 1,37, poïkilocytose, anisocytose peu accentuée. Hématies nucléées : 0. G.B. : 7.500 dont poly neutr. : 80 ; poly éosin. : 1 ; lymph. et moyens mono : 10 ; monocytes : 5 ; myél. neutr. : 1 ; métamyél. neutr. : 3.

Une ponction de la rate fut alors pratiquée. Elle nous permit de constater sur les frottis les éléments suivants, en dehors de nombreux G.R., dont beaucoup étaient anormaux, tant par leur forme que par leurs dimensions : poly neutr. : 60 ; éos. : 1 ; lymph. et moyens mono : 21 ; monocytes : 2,5 ; métamyél. neutr. : 6,5 ; myél. neutr. : 4,5 ; myél. éos. : 1 ; cellules primordiales : 3,5.

Pour 100 de ces éléments blancs, on comptait 20 mégalo-blastes et 37 normoblastes. Enfin 7 % d'éléments cellulaires, de forme arrondie, assez volumineux, 15 à 20 μ , leur noyau occupant la presque totalité de la cellule, était de teinte plutôt claire, à chromatine finement détaillée, parfois vésiculeuse. Le protoplasma très fortement basophile, homogène, était disposé en mince couronne autour du noyau. Certains de ces éléments avaient un noyau contenant 2 à 3 nucléoles, d'autres n'en contenaient pas. Les caractères de ces cellules, leur présence constante et presque exclusivement au milieu d'amas de mégalo-blastes ou plus rarement de normoblastes, nous permettent de les identifier aux pro-érythroblastes et aux érythroblastes de Ferrata (mégalo-blastes à protoplasma basophile de certains auteurs).

Signalons enfin, à côté de ces éléments, des cellules volumineuses à protoplasma basophile ou polychromatophile et dont le noyau était en mitose.

Une nouvelle ponction splénique faite 15 jours plus tard a donné dans l'ensemble des résultats analogues aux précédents.

Très asthénisé, considérablement amaigri, dyspnéique, infiltré par un œdème mou, blafard, le malade quittait l'hôpital le 24 décembre 1933 sur sa demande.

3 jours après, il présentait des hémorragies intestinales abondantes, avec caillots volumineux rouge, mêlés à des selles fétides, et une fièvre élevée s'installait, oscillant entre 38,5 et 39°.

Le 8 janvier, il entrait pour la dernière fois dans notre service. Il était très déprimé, prostré. Il respirait difficilement et expectorait des crachats visqueux, légèrement sanguinolents. On notait aux deux bases un foyer congestif, surtout marqué à droite. Le syndrome spléno-hépatique n'était pas notablement modifié.

Un examen du sang pratiqué le 10-1-34, révélait : G.R. : 2.740.000 ; Hg. : 65 ; V.G. : 1,1 ; anisocytose et poïkilocytose marquées, polychromatophilie. G.B. : 4.100 ; poly neutr. ; 77 ;

poly bas. : 1 ; lymph. et moyens mono : 17 ; monocyte : 1 ·
myél. neutr. : 2 ; métamyél. neutr. : 2.

Le malade succombait le 11-1-34, dans un état de cachexie profonde et après avoir présenté un coma progressif au cours duquel les foyers congestifs pulmonaires s'étaient notablement étendus.

Etude histo-pathologique.

1° *Ganglion cervical prélevé par biopsie* : L'architecture générale très remaniée, on ne retrouvait que quelques rares follicules lymphoïdes encore intacts à la périphérie. Celle-ci était presque exclusivement occupée par des formations nodulaires centrées par une substance anhiste craquelée, acidophile, entourée de cellules épithélioïdes et d'une couronne lymphocytaire. 2 ou 3 d'entre elles contenaient une cellule géante, type Langhans. La partie centrale du ganglion contenait des plages formées d'une substance fondamentale collagène en faisceaux épais ou des zones à structure réticulée avec des éléments cellulaires fusiformes, des débris nucléaires et des hématies.

On notait également des zones hémorragiques, des îlots de plasmocytes volumineux, groupés autour des vaisseaux à parois peu modifiées. La capsule était intacte, non épaissie.

Des recherches minutieuses sur de nombreux fragments colorés par la méthode de Ziehl, n'ont pas révélé la présence de B.K. Une inoculation d'un fragment au cobaye fut négative.

2° *La rate* pesant 2.400 gr. avait une capsule légèrement épaissie à surface régulière. Elle apparaissait à la coupe de teinte rouge vineux, sensiblement homogène et gorgée de sang.

A l'examen microscopique, une vue d'ensemble à un faible grossissement montrait des plages cellulaires de densités inégales, au sein desquelles se détachaient de petits nodules anormaux. Il ne subsistait de l'architecture générale que quelques cloisons conjonctives émanées de la capsule et quelques artériolles auprès desquelles on retrouvait quelques élé-

ments cellulaires de type lymphocytaire, mais en aucun point il n'apparaissait de follicule de Malpighi normal.

A un examen plus détaillé, il ne restait de la pulpe blanche que quelques cellules de type lymphocytaire, au voisinage d'artériolles à parois le plus souvent épaissies. Jamais ces lymphocytes ne formaient de manchon complet.

En de nombreux points, la lumière des artériolles paraissait très réduite, en raison de l'épaississement des parois, on notait quelques îlots scléreux en « pain à cacheter ».

En ce qui concerne la pulpe rouge, si l'on reconnaissait de loin en loin des sinus et des cordons de Billroth, les uns et les autres apparaissaient le plus souvent très modifiés. Les cellules endothéliales turgescentes avaient desquamé dans la lumière des sinus ; les cordons de Billroth étaient bourrés d'éléments de la lignée myélocytaire.

La majeure partie de la pulpe avait du reste subi une transformation complète, réalisant une vaste nappe cellulaire non homogène dans laquelle on rencontrait essentiellement :

1) De très nombreuses hématies, incluses dans les mailles du réticulum ou groupées en nappes à contours irréguliers ;

2) Des îlots cellulaires denses au sein desquels on retrouvait tous les éléments de la série rouge, des mégaloblastes et tout particulièrement des éléments cellulaires identifiables aux érythroblastes et proérythroblastes de Ferrata ;

3) A proximité de ces îlots à polarité érythropoïétique, on rencontrait de très volumineuses cellules de type mégacaryocytaire, à masse nucléaire centrale fortement colorée, irrégulièrement contournée ou boudinée, à protoplasma coloré en violet par le Giemsa, non homogène et ébauchant parfois des prolongements. Ces éléments géants étaient groupés par 4 ou 5, rarement plus. Près d'eux, ou dans des nodules érythropoïétiques, on rencontrait également des cellules assez volumineuses, à noyau clair, irrégulier, encoché, à protoplasma légèrement acidophile. Elles représentaient toutes les formes de passage jusqu'aux mégacaryocytes adultes. Elles apparaissaient souvent au voisinage ou à l'intérieur des sinus ;

4) En dehors des nodules que nous venons de décrire et occupant une bonne partie de la pulpe splénique, on rencontrait tous les éléments de la série myéloïde, myéloblastes, myélocytes à grains neutro ou éosinophiles métamyélocytes, polynucléaires neutro et éosinophiles, rares basophiles.

Transformation myéloïde presque totale de la pulpe, îlots à polarité érythropoïétique, mégacaryocytes formaient ainsi le fond des diverses préparations examinées. Sur ce fond se détachaient, en outre, des nodules pathologiques déjà notés au faible grossissement et de la taille d'un corpuscule de Malpighi. Ils étaient essentiellement formés d'une substance amorphe, craquelée ou vermiculée, acidophile, contenant des débris chromatiniens et quelques grains pigmentaires. A leur périphérie, on retrouvait parfois de rares cellules à noyau clair, allongé, mais le plus souvent des hématies ou les divers éléments de la série érythropoïétique ou myélopoïétique, disposés sans ordre, en couronne incomplète. Ces nodules pathologiques donnaient l'impression d'une nécrose caséiforme, mais en aucun point on ne trouvait de formations nodulaires lympho-épithélio-giganti-cellulaires. Cependant, après coloration par la méthode Ziehl, nous avons pu mettre en évidence, dans quelques-uns de ces nodules, de rares bacilles acido et alcool-résistants typiques.

Notons enfin la présence dans de nombreuses cellules de type macrophagique d'amas pigmentaires volumineux, brun foncé, colorés en bleu par la méthode de Turnbull, alors que d'autres grains arrondis de pigment brun clair étaient rencontrés dans les zones de nécrose.

3° *Le foie* pesait 3.650 gr. Sa surface était lisse, la capsule n'était pas notablement épaissie. A la coupe, il apparaissait homogène, ferme, de coloration jaune-rougeâtre et contenait une assez grande quantité de sang.

A un examen microscopique d'ensemble, on notait, d'une part, une dislocation des travées, surtout nette dans la zone centro-lobulaire ; d'autre part, l'existence d'îlots pathologiques arrondis, à centre craquelé.

Au fort grossissement, au voisinage des veines sus-hépatiques, les cellules du parenchyme n'apparaissaient plus groupées en trabécules mais étaient isolées ou réunies par 2 ou 3 seulement. Souvent volumineuses, à noyau pâle, elles avaient un protoplasma contenant, soit des vacuoles, soit des grains pigmentaires bruns donnant la réaction du fer. Les sinus étaient élargis, les cellules de Küppfer souvent tuméfiées et isolées dans la lumière.

Dans les espaces intertrabéculaires, on rencontrait d'assez nombreux éléments cellulaires libres : des hématies, des normoblastes, quelques mégaloblastes et aussi des érythroblastes reconnaissables à leur mince couronne protoplasmique basophile et à leur noyau volumineux, réparties en groupes de 3 à 5 éléments. Il y avait également quelques myélocytes, des polynucléaires neutrophiles et de rares mégacaryocytes.

Les flots pathologiques situés irrégulièrement en plein parenchyme avaient un centre nécrosé, formé, soit d'une substance anhiste, vaguement réticulée, rappelant la nécrose fibrinoïde, soit d'une substance acidophile craquelée, de type caséeux. A leurs pourtours, on retrouvait en général un amas de cellules de type lymphocytaire ainsi que des groupes de normoblastes, des mégaloblastes, quelques érythroblastes et plus rarement des myélocytes. A la périphérie de quelques nodules seulement, on notait des cellules à noyau clair, ovoïde ou allongé, rappelant des cellules épithélioïdes.

Comme pour la rate, nous n'avons constaté en aucun point de formations épithélio-giganti-cellulaires tuberculoïdes. Mais en de très rares nodules nécrosés, nous avons mis en évidence, comme dans la rate, quelques bacilles acido-résistants.

4° *La moelle osseuse sternale* était en hyperplasie manifeste. Il n'y avait pour ainsi dire plus de vésicules adipeuses, mais une prolifération d'éléments cellulaires, parmi lesquels quelques mégacaryocytes, de très nombreux érythroblastes, des mégaloblastes, des mégalocytes, des normoblastes, des hématies avec débris nucléaires et d'autres anucléées, de

tailles très diverses. On rencontrait également, mêlés à ces éléments, des myéloblastes, des myélocytes neutrophiles et éosinophiles.

5° *Dans les poumons*, on rencontrait, selon les points examinés, des lésions d'alvéolite fibrino-leucocytaire en foyers souvent péribronchiques ou des zones d'alvéolite œdémateuse, mais aucune lésion histologique rappelant celles de la tuberculose.

6° *Dans les 2 reins*, on notait des lésions discrètes de pyélonéphrite et une légère sclérose glomérulaire.

OBSERVATION XX

(Carnot, Caroli et Busson).

Malade, 60 ans, boucher, entre à l'hôpital le 20 mars 1935. Le début de l'affection remonte à environ deux ans. A cette époque, douleurs vagues dans l'hypocondre gauche ; dès le premier examen, on constata, paraît-il, une grosse rate, et un examen de sang aurait montré une anémie à près de 2.000.000 G.R. alors que les G.B. avoisinaient 7.000. Notons qu'aucune hémorragie digestive ne pouvait expliquer cette anémie.

En raison de la formule sanguine, le diagnostic de leucémie fut écarté ; mais de nombreuses recherches destinées à déceler une autre étiologie, syphilitique, hydatique, etc.) s'avérèrent négatives. Pendant un an, divers traitements furent appliqués, dont la variété même (rayons ultra-violets, électrothérapie : la radiothérapie, seule, ne fut pas pratiquée) prouve l'hésitation des médecins pour ranger cette affection dans un cadre classique.

En 1934, l'état général devient franchement mauvais ; amaigrissement de plusieurs kgs, asthénie très marquée ; le malade part deux mois à la campagne, puis revient à Paris

Un examen de sang en décembre 1934 ne montre encore aucune élévation de la formule leucocytaire.

Au début de janvier 1935, apparition assez brusque d'une fièvre élevée qui, rapidement, s'installe aux environs de 40°, continue sans rémission, et va persister jusqu'à la mort.

C'est alors que nous voyons le malade dans un état très alarmant, et que nous le faisons entrer à la clinique de l'Hôtel-Dieu.

A son entrée à l'Hôpital, l'état du malade apparaît désespéré : la cachexie est intense ; il existe une diarrhée profuse qui s'accompagne d'une soif très vive ; la température oscille entre 40 et 39° ; l'anémie est importante.

L'examen de l'abdomen met facilement en évidence une rate énorme atteignant la crête iliaque dépassant la ligne médiane ; cette rate est dure, peu mobile, douloureuse par endroits, légèrement irrégulière en surface.

Le foie est considérable, mais régulier, déborde de trois travers de doigt le rebord costal ; sa consistance est ferme, sa mobilité réduite.

On note de la matité des deux bases pulmonaires avec diminution du murmure vésiculaire ; une ponction exploratrice pratiquée à droite est blanche. La radiographie confirme qu'il s'agit seulement d'une surélévation des coupes diaphragmatiques par suite de l'hépatosplénomégalie ; les champs pulmonaires s'éclairent normalement ; le médiastin est clair.

Le reste de l'examen ne révèle rien, sinon deux ulcérations atones de la largeur d'une pièce de cinquante centimes sur la langue et sur l'amygdale droite ; le pouls est rapide à 132, en rapport avec la température élevée ; la tension artérielle 10 à 12,7. Notons l'absence totale de tout processus hémorragique.

Cliniquement, le diagnostic de leucémie myéloïde paraissait avant tout à retenir ; mais un examen de sang, pratiqué le jour de l'entrée, montra une fois encore l'absence de leucémie : G.R. : 2.540.000 ; G.B. : 8.700 ; poly : 50,6 ; poly éos. : 0 ; poly bas. : 0 ; lymphocytes : 1,4 ; moyens mono : 42 ; monocytes : 4 ; métamyélo neutr. : 2.

Assez nombreux éléments en histolyse ; hématies nucléées :

0,6 %. Devant ce résultat inattendu, en accord d'ailleurs, avec ceux précédemment trouvés, on pratiqua le lendemain une ponction de la rate.

L'examen du prélèvement montre à notre chef de laboratoire le Dr H. Lavergne, qu'il est en partie constitué par du sang splénique et non par de la pulpe. Néanmoins, la formule diffère suffisamment de celle du sang périphérique pour orienter nettement le diagnostic dans le sens d'une maladie myéloïde :

Polynucléaires	33 %
Mononucléaires	48 —
Myélocytes	13 —
Métamyélocytes	3 —
Hématies nucléées	5 —

Le 3^e jour, on pratiqua un nouvel examen de sang, après spléno-contraction adrénalique, dont voici le résultat :

G.R. : 2.940.000 ; G.B. : 21.760 ; poly neutr. : 68,3 ; poly éos. : 0,6 ; poly bas. : 0 ; lymph. : 1,9 ; moyens mono : 20,2 ; monocytes : 3,2 ; myél. neutr. : 5,8 ; hématies nucl. : 0,6 % ; anisocytose, poikilocytose.

Notons, qu'une hémoculture aérobie et anaérobie avait été pratiquée et est restée négative.

Devant les résultats de la ponction splénique, nous portons le diagnostic de myélose aleucémique. Mais le traitement radiothérapique prescrit, ne peut être tenté, le malade étant moribond : le 4^e jour de son entrée à l'hôpital, le malade meurt.

L'autopsie montre :

Des poumons congestionnés ; un cœur normal sans aucune atteinte endocarditique ; une aorte normale.

A l'ouverture de l'abdomen, écoulement d'une petite quantité de liquide citrin péritonéal.

Le foie est énorme, il existe une périhépatite marquée. Son poids est de 3.240 gr. ; le parenchyme hépatique est ferme, mais non dur. La coupe montre une surface régulière luisante, sans nodules néoformés, sans îlots hémorragiques, mais

avec de petits points ou de petits trajets jaunâtres correspondant aux vaisseaux portes.

La rate, qui occupe toute la région gauche de l'abdomen, est adhérente, par suite d'une forte périsplénite ; elle pèse 2.500 gr. ; sa consistance est ferme, mais non dure à la coupe, elle est de couleur rouge vineux uniforme.

Les reins sont normaux ; l'épiploon est congestionné ; l'intestin est normal.

On prélève pour examen histologique un fragment du foie, de la rate (Mlle M. Tissier).

Du frottis de moelle osseuse (sternum) on ne peut tirer de conclusions nettes : mais il n'y a pas une activité considérable de la moelle osseuse.

Par contre, les coupes de rate et de foie traitées par la méthode de Dominici, montrent une infiltration diffuse d'éléments de la série myéloïde, avec, dans le foie, des mégacaryocytes très abondants : ces éléments myéloïdes matriciels, développés dans le foie et la rate de façon prédominante, n'ont pas essaimé dans le sang, sans qu'on en sache la raison.

Les coupes de rate ne présentent plus la structure normale de l'organe et il est difficile de distinguer les sinus de la pulpe : il y a une transformation myéloïde totale ; on reconnaît de très nombreux myéloblastes, des myélocytes, des mégacaryocytes, des leucocytes divers et des éléments divers de la série rouge (normoblastes et mégaloblastes).

Les coupes de foie sont beaucoup plus schématiques et plus faciles à lire : on reconnaît, en effet, très facilement, les travées hépatiques peu touchées ; les capillaires, qui les séparent, sont comme injectés par une masse d'éléments myéloïdes jeunes qui se touchent ; ici encore, on trouve, très nombreux, tassés les uns contre les autres, des myéloblastes, des myélocytes et des leucocytes divers ; on trouve aussi, attirant particulièrement le regard par leur taille énorme et par leurs noyaux gigantesques, différemment contournés, des mégacaryocytes en plus grand nombre que dans la rate, cel-

lules géantes semblables à celles de la moelle des os ; à chaque champ, avec l'objectif à immersion, on trouve ainsi plusieurs mégacaryocytes. On est frappé, d'autre part, des dimensions considérables des cellules réticulo-endothéliales de Kupffer, qui, parfois, se décollent en partie de la paroi pour former des cylindres multinucléés intra-capillaires (dont on se demande les relations avec les mégacaryocytes). L'infiltration myéloïde n'est d'ailleurs pas uniquement intra-capillaire et se voit, un peu, entre les cellules hépatiques. Nombreux sont aussi les éléments de la série rouge, les hématies nucléées de divers stades.

OBSERVATION XXI

(Weil P. E., Isch Wall, Perles S. et Scemama).

G..., 54 ans, garçon de bureau, consulte pour fatigue et douleurs dans le flanc gauche, en novembre 1934 ; il est souffrant depuis 3 ou 4 ans. On constate une rate énorme, descendant dans la fosse iliaque gauche et débordant la ligne blanche. Le foie, gros, ferme, débordé les côtes de trois travers de doigt. Pas d'*adénopathies* importantes, pas d'ascite (1).

Aucun antécédent héréditaire ou personnel important. Pas de syphilis. Wassermann négatif. Cuti-réaction tuberculinique positive forte. Vernes résorcine 17.

Hémogramme : G.R. : 3.700.000 ; Hém. : 75 ; V.G. : 1 ; G.B. : 18.660 ; Poly : 42 ; Baso : 2 ; Mono : 4 ; grands mono : 4 ; cellules souches : 5 ; promyélo : 5 ; myélo neutro : 24 ; métamyélo : 14 ; normoblastes et mégalo blastes : 24 %.

Splénogramme : Poly : 5 ; lympho : 10 ; monocyte : 1 ; métamyélo : 2 ; myélo neutr. : 17 ; myélo éosino : 1 ; promyélo : 2 ; hémocytobl. : 5 ; hémohistiobl. : 2 ; normoblastes : 38 ; mégalo blastes : 17 ; nombreux hémato blastes. Globules rouges

(1) On trouve 2 ganglions inguinaux gauches un peu marqués, pas durs.

peu altérés. Très nombreux éléments par champ. Quelques mitoses. Grosse réaction érythroblastique. Mégacaryocytes énormes (au moins une dizaine par lame).

L'examen hématologique devait faire porter sur cette splénomégalie le diagnostic d'érythroleucémie ; mauvaise dénomination puisque dans le cas présent il y avait non érythrémie mais anémie ; mieux aurait valu dire splénomégalie avec érythroblastose et réaction myéloïde intense. Grâce à la ponction de la rate, on put ajouter à l'érythroblastose et à la réaction myéloïde la constatation d'une importante mégacaryocytose. Par ce procédé, nous avons pu, pour la première fois, diagnostiquer cliniquement la splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire que l'un de nous a décrite avec P. Chevallier et G. Sée. Cette affection qui peut s'accompagner d'un sang normal peut présenter aussi des modifications sanguines légères ou fortes comme dans le cas présent.

Le malade fut traité par la radiothérapie : trois séries de rayons X furent faites en un an, sur la rate d'abord, puis sur tout le corps (une série de 24 séances ; deux séries de 13). Ce traitement amena une légère diminution de la rate (un quart environ de la tumeur), une diminution de la leucocytose, qui oscilla autour de 7.000, mais arriva à un moment à 2.000, une disparition presque complète des formes leucocytaires jeunes. L'érythroblastose ne subit pas de changements notables. Par contre, la ponction splénique nous montre que la radiothérapie a peu modifié le centre splénique : l'érythroblastose, la myélocytose, la mégacaryocytose, persistent ; la mégaloblastose restant beaucoup plus importante dans la rate que dans le sang par rapport à la normoblastose.

L'action de la radiothérapie n'a pas été nulle, mais elle se montre bien moins nette sur la rate, l'état général et le sang que dans la leucémie myélogène. Le traitement anti-anémique (extraits hépatiques et fer) donna des résultats plus satisfaisants.

En avril 1935, après 24 séances de radiothérapie, voici quelques constatations :

Hémogramme : G.R. : 2.590.000 ; Hg. : 70 ; V.G. : 1,3 ; G.B. : 1.800 ; poly : 44 ; baso : 1 ; lympho : 3 ; moyens mono : 16 ; monocytes : 8 ; promyélo : 3 ; myélo neutr. : 8 ; métamyélo : 7 ; normoblastes : 5 ; mégaloblastes : 3.

Splénogramme : Poly : 12 ; lympho : 13 ; monocytes : 7 ; myélo neutr. : 10 ; métamyélo : 10 ; hémohistioblastes : 0,5 ; hémocytoblastes : 2 ; plasmocyte : 0,5 ; normoblastes : 30 ; mégaloblastes : 15 ; hémato blastes peu nombreux ; pas de mégacaryocytes (ponction difficile à lire à cause du sang mêlé à la ponction).

Myélogramme : Poly : 20 ; métamyélo : 6 ; lympho : 17 ; lymph. jeune : 1 ; monocytes : 7 ; myélo neutro : 8 ; normoblastes : 30 ; mégaloblastes : 11 ; moelle très pauvre en éléments (2 par champ), pas de mitoses, peu d'éléments jeunes. Pas de mégacaryocytes. La moelle est presque aplasique.

En décembre 1935, après radiothérapie :

Hémogramme : G.R. : 2.050.000 ; Hg. : 50 ; V.G. : 1,2 ; G.B. : 1.200 ; poly : 59 ; éosino : 1 ; bas. : 1 ; lymph. : 15 ; moyens mono : 14 ; monocytes : 3 ; métamyélo : 4 ; myélo neutr. : 1 ; myélo éos. : 1 ; cellule souche : 1 ; normoblastes : 6 %.

Splénogramme : Pol. : 18 ; bas. : 1 ; métamyél. : 3 ; lymph. 22 ; monocytes : 9 ; myélo neutr. : 10 ; hémohistioblaste : 1 ; hémocytoblaste : 1 ; normoblastes : 26 ; mégaloblastes : 9. Eléments peu nombreux : 5 à 6 par champ au lieu de 50 comme précédemment, plus lymphoïdes et monocytaires. Pas de mitoses, pas de mégacaryocytes.

Myélogramme : Poly : 43 ; métamyélo : 2 ; monocytes : 7 ; lympho : 8 ; myélo neutr. : 6 ; mégaloblastes : 9 ; normoblastes : 25. Pas d'hématoblastes, pas de mégacaryocytes.

Les ponctions couplées nous montrent que la moelle osseuse ne participe pas à la maladie, que l'affection présente n'a rien à faire avec la leucémie myélogène, même aleucémique. La splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire est ici une affection de la rate et du foie et non une maladie de système.

Devant l'insuccès du traitement radiothérapique, nous proposons une splénectomie, qui est acceptée et faite le 13 janvier

1936, par le Dr d'Allaine. La rate pèse 2 kgs ; suites opératoires parfaites.

Rate lisse sans péricapnité, uniformément rouge à la coupe. Deux cicatrices de petits infarctus. Elle présente des élévures sphériques de la grosseur d'un pois à celle d'une noisette, de même couleur, mais de consistance différente que le reste de l'organe.

A la coupe, la rate a perdu son architecture normale ; c'est un tissu homogène où l'on ne retrouve plus les corpuscules de Malpighi, où l'on ne distingue pas cordons et sinus pulpaire. Capsule légèrement épaissie, parois artérielles volumineuses. Autour des artères, on retrouve des traces de corpuscules malpighiens, mais ceux-ci ont presque disparu. La distinction entre sinus et cordons est quasi impossible : outre des zones de globules rouges, on trouve par place des amas de globules rouges nucléés, surtout de type normoblastique, mégakaryoblastes moins nombreux surtout en mitoses et de myélocytes ; dans d'autres places, on reconnaît des éléments à noyau clair (fibroblastes) rares en certains points, abondants en d'autres et surtout des éléments endothélioïdes de type d'hémohistioblastes et d'hémocytoblastes. Le noyau boursofflé et vésiculeux de ces éléments devient parfois monstrueux. Les mégakaryocytes, rares par places, fréquents en d'autres ont une origine tantôt réticulaire, tantôt endothéliale, alors que dans notre autre cas leur point d'origine était toujours l'endothélium des sinus.

On trouve, en outre, quelques infarctus, des grains jaunes avec leur aspect habituel, enfin des zones anhistes, autour d'un noyau dense fibreux. Nous nous demandons si ces points ne sont pas des zones en voie de caséification, encore qu'il n'y ait ni bacilles de Koch, ni cellules géantes.

Le foie, dont on a fait une biopsie, montre une architecture normale. Les cellules sont normales. Mais les capillaires présentent des cellules que l'on reconnaît aisément : ce sont des mégakaryoblastes, des normoblastes, des hémohistioblastes, de rares mégakaryocytes et des myélocytes.

La splénectomie donna momentanément une amélioration réelle avec diminution de l'anémie, puis celle-ci reprend. Actuellement, le malade est vivant mais anémique et subictérique. Son foie est devenu plus volumineux et ferme sans syndrome d'hypertension portale. Une grippe a déterminé un état de congestion pulmonaire qui persiste ; les crachats ne contiennent pas de B.K. La cuti est toujours très positive. Vernes résorcine 27.

En mars, hémogramme : G.R. : 2.420.000 ; Hg. : 60 ; V.G. : 1,2 ; G.B. : 21.000 ; poly : 65 ; bas. : 1 ; lymph. : 1 ; grand lymph. : 1 ; monocytes : 13 ; métamyélo : 5 ; myélo neutr. : 4 ; normoblastes : 70 ; mégalo blastes : 5 % ; hémato blastes : 33.000 ; hématies granuleuses : 1,6 %. Quelques corps de Jolly.

Myélogramme : Poly : 40 ; éosin. : 1 ; bas. : 1 ; métamyélo : 5 ; lymph. : 1 ; mono : 8 ; lymph. jeunes : 7 ; lymphoblastes : 5 ; cellules souches : 3 ; cellules de type monocyte : 8 ; cellules de Rieder : 4 ; hémocytoblastes : 2 ; normoblastes : 14 ; plas-mocyte : 1. Moelle très pauvre en éléments, lymphoblastique, nombreuses cellules souches, pas de mégacaryocytes. L'aspect myéloïde a disparu, seul les éléments adultes sont représentés sur lame.

Hépatogramme : Poly : 32 ; éos. : 1 ; moyens mono : 10 ; cellules souches : 1 ; hémohistioblaste : 1 ; hémocytoblaste : 1 ; myélo neutro : 1 ; monocytes : 3 ; mégalo blastes : 2 ; normo-blastes : 48 dont 14 en mitose. Quelques cellules hépatiques. Quelques mégacaryocytes. La lame n'est pas très riche en éléments. Forte réaction normomégalo blastique et myéloïde avec mégacaryocytes.

En avril, Hémogramme : G.R. : 2.470.000 ; Hg. : 50 ; V.G. : 1 ; G.B. : 18.200 ; poly : 63 ; éos. : 1 ; lymph. : 8 ; moy. mono : 17 ; monocytes : 13 ; myélo neutr. : 2 ; myélo bas. : 1 ; méta-myélocyte : 1 ; normoblastes : 28 %.

Myélogramme : Pol. 4 ; lymp. : 3 ; monocytes : 7 ; myél. neutr. : 2 ; métamyél. : 1 ; hémocytoblastes : 3 ; hémohistio-blastes : 2 ; normoblastes : 35 ; myéloblastes : 6 ; pas d'héma-

toblastes. Cellules peu nombreuses. Pas de mégacaryocytes. Réaction myéloïde presque nulle.

Hépatogramme : Poly : 17 ; éos. : 2 ; bas. : 1 ; lymp. : 29 ; monocytes : 14 ; myél. neutr. : 1 ; métamyélo : 3 ; hémohistio-blaste : 1 ; hémocyto-blaste : 1 ; plasmocytes : 2 ; normoblastes : 21 ; mégaloblastes : 6. Nombreuses cellules hépatiques. Forte réaction hématopoïétique du foie, normomégaloblastique sans mégacaryocytes.

OBSERVATION XXI (Suite).

(Weil P. E., Isch Wall, Perles S. et Scemama).

Avril, mai, juin, juillet 1936, état stationnaire avec tendance à l'amélioration, le malade est pâle mais non amaigri, il se sent bien mais le nombre de ses globules rouges reste au-dessous de 3.000.000. Le poids remonte de 66 à 72 kgs.

Août 1936 : L'amélioration se fait plus nette : poids 76 kgs.

Hémogramme : G.R. : 3.780.000 ; G.B. : 17.800 ; Hg. : 80 ; pol. : 41 ; éos. : 0,5 ; bas. : 0,5 ; lymp. : 17 ; mono : 15 ; méta-myél. : 8 ; myél. : 18 ; bas. : 1 ; normoblastes : 65.

Sept. 1936. Très bon état général : poids 78 kgs. Le malade est à peine jaune. On pratique une avulsion dentaire qui provoque une hémorragie prolongée et grave qui entraîne en :

Octobre 1936, une diminution de poids (74 kg. 500) et une diminution des hématies : 3.250.000 ; G.B. : 13.200 ; Hg. : 65 ; poly : 38 ; bas. : 1 ; lymph. : 9 ; mon. : 21 ; métamyél. : 11 ; myél. neutr. : 18 ; éos. : 1 ; promyél. : 1 ; normoblastes : 53 ; normoblastes bas. : 4 ; mégaloblastes : 5.

Nov.-Déc. 1936. L'amélioration se poursuit. Le malade reprend du poids (77 kgs), les G.R. remontent aux environs de 4.000.000. Il se plaint seulement de temps à autre de douleurs épigastriques violentes.

Janvier 1937. Au début de ce mois, des œdèmes des membres inférieurs apparaissent, qui se dissipent rapidement après une cure digitalique et calcique. G.R. : 5.980.000 ; G.B. : 36.000 ;

Hg. : 80 ; poly : 26,5 ; bas. : 2 ; lymph. : 3 ; mono : 18,5 ; métamyélo : 10,5 ; myél. neutr. : 26 ; promyél. : 1,5 ; hémocyto-blastes : 2 ; hémohistioblastes : 9 ; normoblastes : 3.

Février 1937. Bon état général, les douleurs épigastriques ainsi que les œdèmes n'ont pas réapparu.

Hémogramme : G.R. : 4.040.000 ; G.B. : 34.000 ; Hg. : 75 ; poly : 40,5 ; bas. : 3 ; lymph. : 3 ; mon. : 17 ; métamyél. : 8 ; myél. : 24 ; promyél. : 4 ; hémocytoblaste : 0,5 ; normobl. : 3.

Myélogramme : poly : 24,5 ; éos. : 1 ; bas. : 2 ; lymph. : 26,5 ; mon. : 7,5 ; métamyél. : 2,5 ; myél. : 1 ; promyél. : 4 ; plasmo-cyte : 1 ; normobl. : 4,5 ; mégalobl. : 0,5. Lame pauvre en éléments, aucune réaction normoblastique, ni myéloïde. Pas de mégacaryocytes.

Mars 1937. Le malade est moins bien, la température oscille autour de 38, il a maigri de 2 kgs ; il est plus jaune. Les œdèmes réapparaissent ainsi que les douleurs épigastriques. On trouve de l'albumine dans les urines (1 gr.). La tension artérielle s'élève (21-10,5). Urée sanguine : 0 gr. 31 ; cholestérinémie : 4 gr. 20.

Avril et mai 1937. Etat stationnaire : les douleurs épigastriques persistent sans sédation notable. En outre, à la fin du mois de mai, il se plaint de douleurs au niveau des genoux, et les œdèmes de jambe augmentent. Le cœur est rapide et devient irrégulier, avec ébauche de galop. La tension cependant descend à 14,5-9. Le foie a augmenté progressivement de volume et atteint à ce moment l'horizontale de l'ombilic.

G.R. : 4.100.000 ; G.B. : 35.000 ; Hg. : 75 ; poly : 27,5 ; éos. : 1 ; bas. : 4 ; lymph. : 15,5 ; mon. : 13 ; métamyél. : 2 ; myél. : 33 ; promyél. : 1 ; normobl. : 18 ; mégalobl. 0,5. Grosses lésions globulaires de tout type ; corps de Jolly : 12 %.

Juin 1937. A partir du 10 juin, se constitue progressivement en huit jours une hémiplégie gauche à prédominance brachio-faciale, avec Babinski de ce côté. Elle s'accompagne de signes méningés et de troubles sphinctériens. Les douleurs hépigastriques, hépatalgiques augmentent. Albuminurie de 3 gr. Tension artérielle : 14-9 ; tachyarythmie.

Juillet 1937. L'hémiplégie subsiste, les signes méningés s'effacent, l'état général semble s'améliorer, lorsque le 4 juillet, la température s'élève, des foyers pulmonaires apparaissent, et le malade meurt dans la nuit du 16 au 17 juillet, à la suite d'une crise dyspnéique, avec cyanose et état syncopal.

Le 15 juillet, hémogramme : G.R. : 4.000.000 ; G.B. : 24.000 ; Hg. : 75 ; poly : 40 ; bas. : 1 ; métamyél. : 4 ; mél. : 21 ; promyé. : 4 ; lymph. : 15 ; mon. : 18 ; normobl. : 2 ; mêmes lésions considérables d'hématies avec basophilie, corps de Jolly, anneau de Cabot, etc.

Myélogramme : Poly : 5 ; lymph. : 67 ; mon. : 16 ; lymphoblaste : 1 ; myél. : 5 ; promyé. : 1 ; normobl. : 4. Lame pauvre en éléments et franchement lymphoïde d'aspect. Pas de mégacaryocytes.

Hépatogramme : Lymph. : 8 ; mon. : 2 ; myél. : 42 ; normobl. : 40 ; mégalobl. : 8. Lame riche en éléments et d'aspect myéloïde et érythroblastique. Les mégacaryocytes ne sont pas rares, un tous les deux ou trois champs.

Autopsie du 18 juillet 1937 :

Poumons. Tous deux présentent une infiltration oedémateuse, avec congestion intense des bases. Le poumon gauche offre, en outre, un peu d'exsudat pleural et des adhérences pariétales. On ne trouve aucune lésion tuberculeuse.

Cœur. 860 gr. avec grosse dilatation des ventricules, surtout du droit ; pas de lésions orificielles.

Ganglions trachéo-bronchiques, sont gros, mous, de teint jaunâtre à la coupe, mais ne sont pas caséifiés.

Abdomen. Pas de rate accessoire.

Foie (3 kg. 500), n'est pas dur, de couleur jaune pâle, donne l'impression de dégénérescence graisseuse. Sur ce fond jaune, la congestion crée un aspect de muscade.

Reins sont gros, avec corticale atrophiée. A la périphérie de la coupe, on trouve des îlots blancs d'infarctus, et, en certains points des pyramides, un piqueté hémorragique.

Cerveau macroscopiquement normal.

Moelle costale et fémorale, jaune, graisseuse, molle.

Examen histologique du foie. L'architecture du foie est complètement méconnaissable, les travées des cellules hépatiques sont dissociées par une infiltration massive par endroits, plus discrète en d'autres des cellules des lignées érythroblastiques ; les hémohistioblastes, les hémocytoblastes sont nombreux, plus nombreux encore sont les mégaloblastes et normoblastes qui constituent les principaux éléments de la dislocation des travées hépatiques. En outre, chaque champ contient 6 à 10 mégacaryocytes bien reconnaissables à leurs dimensions et à leurs noyaux multiples ; mais, fait curieux, un grand nombre de ces grandes cellules présente un noyau en état de pycnose.

Les cellules hépatiques sont très modifiées et dégénérées.

OBSERVATION XXII

(*Dustin et O. Weil*)

Réticulo-endothéliose avec anémie grave.

Malade, âgé de 46 ans, chauffeur d'auto, entre à l'hôpital le 25 janvier 1934, envoyé par son médecin traitant pour anémie grave avec état général inquiétant. Une enquête faite par l'infirmière visiteuse permet d'écarter toute idée d'intoxication exogène, en particulier par le benzol. Pas d'antécédents héréditaires ou personnels.

La maladie aurait débuté d'une manière soudaine trois semaines auparavant. Le patient aurait travaillé jusqu'à ce moment, puis a dû garder le lit dès le début de l'affection, en raison de la faiblesse qui s'installa très rapidement.

Pendant la première semaine, le malade isolé, défiant, ne consulte aucun médecin. Il dit n'avoir eu à ce moment que de l'asthénie, de la dyspnée, une toux légère sans expectoration ; pas de palpitations ni syncopes. Il ignore s'il a eu de la fièvre.

Pendant la deuxième semaine, la situation empire : il mai-

grit, crache du sang. Il fait appeler un médecin. Mais des œdèmes apparaissent aux malléoles, l'appétit disparaît, la vue diminue fortement ; il existe une légère céphalée et des vertiges.

Le frère du malade dit que celui-ci aurait probablement abusé de la bière et du tabac, qu'il a toujours eu un teint normalement coloré, qu'on ne l'a jamais considéré comme anémique.

Depuis une semaine, le malade tousse, expectore assez abondamment ; les crachats ont été d'abord purulents, ils sont actuellement sanguinolents.

Examen à l'entrée. Malade très affaibli et psychiquement hébété ; embonpoint conservé ; décoloration complète de la peau et des muqueuses, avec teinte chamois sur tout le tégument : aspect de grande anémie. La langue est sèche, fendillée, couverte d'un enduit brunâtre ; la denture est en assez bon état, sauf microdontie avec rayures verticales, les gencives décolorées présentent des croûtes sanguinolentes ; le palais est couvert d'un enduit brunâtre laissant apercevoir quelques taches purpuriques ; les conjonctives sont subictériques. Il existe un œdème blanc des malléoles et des mains donnant le godet. On voit un piqueté hémorragique aux deux cuisses, sur le dos, sur les avant-bras, aux bras et de petites ecchymoses aux jambes, aux avant-bras et aux bras. La température est à 38, le pouls à 120, régulier, égal, faible, la respiration à 30 ; pas de ganglions palpables. Au cœur, on entend un souffle systolique doux à tous les orifices ; souffle jugulaire de type anémique. Au poumon, on entend quelques râles muqueux à la base gauche. Le foie est nettement palpable, il déborde de 8 cm. l'arcade costale, le bord est lisse indolore. La rate déborde de 2 cm., sa hauteur totale à la percussion est de 13 cm., elle est douloureuse. Le système nerveux ne présente rien de particulier.

Examen de laboratoire :

Urines : albumin, 0 ; sucre, 0 ; sang, 0 ; bilirubine, 0 ; urobiline +.

Selles : pas de sang.

Sang : Première analyse le 26 janvier 1934 :

Globules rouges	780.000
Globules blancs	11.200
Hémoglobine	12 %
Valeur globulaire	0,8
Formule { lymph.	56
{ poly. neutro	42
{ métamyélo	2

Globules rouges : anisocytose avec microcytose dominante, poikilocytose marquée, polychromatophilie, nombreuses hématies à granulations basophiles, nombreuses formes nucléées, qui sont des normoblastes et des microblastés, mais pas de mégalo blastés. Temps de saignement : 17 minutes. Temps de coagulation : 3 minutes ; signe du lacet : positif.

Deuxième analyse faite le 31 janvier 1934 :

Globules rouges	740.000
Globules blancs	10.200
Hémoglobine	10 et 20 %
Formule { lymph.	22
{ poly. neutro	74
{ monoc.	4

Globules rouges : nombreuses formes nucléées parmi lesquelles des normoblastés et des microblastés.

Tension artérielle (Pachon) 15 - 8 - 6 (le jour de l'entrée).

Examen ophtalmologique (Dr Joux) : aux deux yeux, nombreuses hémorragies occupant tout le fond.

Diagnostic. Toute intoxication exogène étant exclue, l'anémie d'origine brightique ne pouvant être retenue, on admet provisoirement le diagnostic d'anémie pernicieuse Biermérianne à évolution rapide. Il ne pouvait pas être question ni d'agranulocytose ni de leucémie aiguë.

Traitement. Dès le premier jour, on pratiqua une transfusion de 250 cc. ; 2 jours plus tard, nouvelle transfusion de

350 cc. En même temps, il fut administré du foie de veau cru, une préparation pharmaceutique de foie, deux injections par jour de Campolon (extrait de foie concentré de Bayer). Enfin insuline, 2 injections de 20 unités par jour, avec prise de sucre en quantité appréciable ; toni-cardiaques.

Ce traitement ne produisit aucun effet. L'asthénie alla en augmentant la bouffissure générale s'exagéra ; des taches purpuriques nouvelles apparurent ; une piqûre d'huile camphrée dans la cuisse provoqua une hémorragie, qu'on eut beaucoup de peine à arrêter par un pansement compressif.

Le malade mourut le 2 février 1934, 9 jours après son arrivée à l'hôpital et environ 1 mois après le début apparent de la maladie.

Autopsie. L'examen macroscopique des viscères n'a révélé, en dehors d'une hypertrophie spléno-hépatique très nette, que des lésions très peu importantes et des altérations anémiques banales.

Le foie augmenté de volume pèse 2.760 gr. Sa surface est lisse ; la coloration est brunâtre ; en coupe, le parenchyme se présente sous un aspect normal. Aucune formation tumorale primitive ou métastatique.

La rate, hypertrophiée, pèse 750 gr. ; elle est de consistance ferme, de coloration brune. En coupe, la pulpe rouge paraît peu abondante et peu colorée ; la pulpe blanche est visible. On ne rencontre aucune formation tumorale, ni aucune réaction granulomateuse visible macroscopiquement.

Des fragments d'os spongieux se montrent pauvres en tissu médullaire ; un fragment de fémur contient une moelle d'aspect graisseux.

Examen histologique. L'étude microscopique du foie, de la rate, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse permet de constater la présence de réactions systématiques généralisées et très particulières des cellules réticulo-endothéliales.

Foie. La disposition générale des lobules et des travées hépatiques est respectée. Le tissu conjonctif des espaces portes est normalement abondant ; mais déjà au faible grossisse-

ment, on est frappé par le fait qu'une abondante population cellulaire anormale infiltre largement les espaces portes et occupe également les sinusoides radiés porto-sus-hépatiques. Ce même grossissement nous montre que l'infiltration est formée de trois catégories cellulaires : de petits éléments lymphoïdes, des cellules de taille moyenne de type histiocyttaire et enfin des éléments géants plurinucléés.

A l'examen à objectif à immersion, on se rend compte que :

Les petits éléments sont surtout représentés par des lymphocytes. Parmi ceux-ci, les uns sont normaux, les autres présentent des noyaux très irréguliers, échancrés ou pourvus de petits renflements saillants. Quelques lymphocytes ont un noyau pycnotique. Enfin, signalons quelques plasmacytes et de très rares polynucléaires neutrophiles.

Cette infiltration lympho-plasmacytaire est surtout abondante au niveau des espaces portes ; elle est plus discrète autour des sinus veineux.

Les cellules de taille moyenne représentent la majeure partie des éléments constituant l'infiltration ; de forme assez régulièrement globuleuse, ces cellules renferment un noyau arrondi, parfois superficiellement échancré ; ce noyau assez clair renferme une fine poussière basichromatique et un, parfois deux, nucléoles bien visibles ; leurs dimensions sont celles d'un moyen mononucléaire ; leurs caractères les apparentent aux cellules histiocytaires. Des mitoses peuvent s'y rencontrer ; elles sont néanmoins assez rares dans le foie.

Les cellules de grande taille sont particulièrement abondantes ; ce sont elles qui donnent à notre cas sa physionomie si particulière. Elles dérivent incontestablement des cellules précédentes (mais peuvent se former par deux mécanismes différents : 1°) Ou bien la cellule s'hypertrophie, son noyau se gonfle, présente des mitoses pluricentriques, qui aboutissent ou à la reconstitution d'un noyau ovoïde unique, très riche en chromatine et pourvu de plusieurs nucléoles, ou à la formation de noyaux bourgeonnants plurilobés, du type mégacaryocytaire. Ce mécanisme plasmodial est, cependant,

le moins fréquent. Au cours de son évolution peuvent prendre naissance des cellules rappelant les éléments de Paltau Sternberg ; mais les cellules de type mégacaryocytaire ou de type lympho-granulomateux restent exceptionnelles. 2°) Ou bien, au contraire, les cellules géantes se créent par un mécanisme de type syncytial. C'est de loin l'éventualité la plus fréquente. Les éléments histiocytaires de taille moyenne montrent une évidente propension à s'agglutiner, à s'accoler intimement, puis à se fusionner. Tantôt, il s'agit de grandes masses irrégulières moulées sur les anfractuosités des sinusoides et renfermant un nombre parfois extraordinaire de noyaux restant individualisés. D'autres fois, quelques noyaux confluent pour former une sorte de gros noyau de type mégacaryocytaire, entouré d'une couronne d'éléments nucléaires restés indépendants. Tous les stades intermédiaires peuvent s'observer, la confluence peut intéresser quelques cellules histiocytaires ou un nombre parfois énorme de celles-ci. D'où l'extrême diversité de taille et d'aspect de ces curieux éléments. Il peut arriver que des caryocinèses se déclenchent dans les symplastes ; tous les noyaux sont alors au même stade de la mitose. La rate nous a cependant montré des exceptions à cette règle. Ces mitoses fortement pluricentriques et hyperchromatiques aboutissent à la formation d'éléments plus monstrueux encore. Les masses syncytiales, que nous venons de décrire, évoluent finalement vers la cytolyse ; celle-ci se fait suivant un mécanisme très particulier que nous avons retrouvé dans les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse et la rate. Au cours de ce processus de destruction, on voit les noyaux devenir très hyperchromatiques, puis se fusionner en une masse confuse fixant violemment l'hématoxyline, le violet de crésyl, le bleu de méthylène, le carmin et tous les colorants nucléaires en général.

Cette masse absorbe peu à peu tous les noyaux du symplaste et achève la dégénérescence de celui-ci. Il s'agit d'une sorte de pycnose par l'hyperchromaticité des noyaux, mais

sans la rétraction et l'extrême condensation que l'on obtient dans les phénomènes pycnotiques habituels.

Il restait à fixer deux points, l'un relatif à la présence et éventuellement à l'abondance de l'hémosidérine, l'autre relatif à la présence des lipides.

La réaction du bleu de Prusse nous montre des faits intéressants.

En premier lieu, malgré l'intensité et la rapidité des phénomènes d'anémie, la surcharge hémosidérinique du foie est faible ; les cellules hépatiques n'en renferment guère ; seules, les cellules de Küppfer montrent un tatouage, d'ailleurs assez discret, par le pigment hémoglobino-gène.

En second lieu, la mise en évidence du système réticulo-endothélial du foie montre que les cellules de Küppfer ne paraissent guère modifiées, ni comme nombre, ni comme dimensions. Si elles participent à la maladie, il semble que ce soit plutôt secondairement et que l'origine de l'infiltration granulomateuse du foie soit surtout due à la colonisation par des éléments exogènes que nous pourrions identifier comme étant surtout d'origine splénique.

Des colorations par les méthodes les plus récentes et les plus électives des lipides (noir Soudan), nous ont montré que les éléments syncytiaux ne renfermaient guère de substances grasses, de stérols ou de lipoïdes. Cette constatation était importante pour nous permettre d'éliminer la possibilité de l'existence d'une réticulose dite de « stockage ».

Les cellules hépatiques de la périphérie des lobules se montrent chargées de fines ou de grosses gouttelettes graisseuses, mais en quantité assez discrète.

Rate. Au faible grossissement, on voit que :

La pulpe blanche moins abondante que dans une rate normale présente sa disposition habituelle. Les gaines lymphoïdes périartérielles sont bien conservées. Les corpuscules de Malpighi sont petits, atrophiques ; leurs contours sont irréguliers et mal définis, les centres germinatifs sont petits ou peu distincts ; les mitoses lymphoblastiques y sont très rares.

La pulpe rouge est profondément transformée ; très pauvre en hématies, elle est submergée par une intense prolifération histiocyttaire responsable de la splénomégalie.

A part une sclérose assez marquée autour des gros troncs vasculaires, il n'y a guère de prolifération fibroblastique.

Une réaction au bleu de Prusse montre qu'il n'y a qu'une faible surcharge hémossidélinique du tissu splénique.

Le fort grossissement nous montre une réaction cellulaire très spéciale dont voici les caractères :

Présence de lymphocytes et de plasmacytes en quantité modérée.

Présence extrêmement abondante de cellules globuleuses à noyau clair, du type histiocyttaire.

Présence de très nombreux éléments gigantesques plurinucléés symplastiques.

Ce sont, d'une façon générale, les mêmes caractéristiques cytologiques que nous avons trouvées dans le foie. Mais, ici, c'est toute la pulpe rouge de la rate qui a subi la transformation et la quantité d'éléments de moyenne et de grande taille est énorme.

Les cellules, évidemment d'origine réticulo-endothéliale, ont les mêmes caractères que ceux décrits plus haut : cytoplasme globuleux, irrégulièrement polyédrique, ou pourvu de pseudopodes, indiquant l'existence de mouvements amiboïdes ; noyaux assez volumineux, clairs, à basichromatine en fine poussière et à nucléoles bien visibles, simples ou doubles, sphériques ou cylindroïdes, ou parfois, piriformes.

Des différences de taille existent parmi ces cellules ; elles indiquent que les cellules les plus petites sont les plus jeunes et que leur taille s'accroît progressivement.

Ces cellules histiocytaires vont subir, comme dans le foie, différentes transformations.

Dans une première éventualité : ou bien accroissement considérable de taille et constitution d'un noyau unique, monstrueux, ou bien formation de cellules à noyaux plurilobés, échancrés, à gros nucléoles et du type mégacaryocytaire, ou

bien constitution de cellules rappelant de très près les cellules de Sternberg.

Ces cellules peuvent présenter des caryocynèses, habituellement pluricentriques et souvent abortives.

Les différents types cellulaires de cette première catégorie ne sont pas très abondants.

Dans une seconde éventualité, de loin la plus fréquente, les cellules réticulaires s'agglutinent, puis par coalescence, constituent des masses syncytiales de formes variées et de dimensions parfois considérables.

Les éléments syncytiaux sont, le plus souvent, de forme assez régulièrement globuleuse, mais peuvent affecter des formes très irrégulières, avec prolongements et renflements amœbiformes.

Le nombre des noyaux, très variable, peut être extrêmement élevé : 30 à 40 par coupe à 10 μ .

Ces noyaux peuvent présenter des mitoses pluricentriques. Seuls, certains noyaux peuvent entrer en division, les autres restant au repos. Souvent la dégénérescence pycnotique frappe les chromosomes à la métaphase.

Enfin, nous observons ici, comme dans le foie, la dégénérescence hyperchromatique, si particulière, des symplastes arrivés au terme de leur évolution : forte colorabilité des noyaux, commençant, souvent, dans les noyaux occupant le centre des masses syncytiales, puis coalescence des noyaux et transformation de toute la masse nucléaire en une vaste plage homogène fixant très énergiquement les colorants basiques.

Ganglions lymphatiques. La maladie a évolué presque sans adénopathie, comme il est de règle dans ces cas. Les ganglions, examinés histologiquement, ont tous montré la participation du système réticulo-endothélial ganglionnaire au processus pathologique. Nous y retrouvons les mêmes éléments caractéristiques : cellules rondes claires, assez volumineuses et de caractère histiocytaire et les symplastes provenant de la coalescence des premières et pouvant atteindre presque 200 μ .

Moelle osseuse. Les lésions sont aussi caractéristiques. La série érythropoïétique est pauvrement représentée ; ses éléments sont peu actifs ; on ne trouve aucun élément du type mégaloblastique.

De nombreuses cellules arrondies à noyaux clairs, de type histiocytaire et comparables à celles décrites dans les autres organes, occupent les mailles du tissu de soutien de la moelle. Enfin, nous retrouvons les éléments géants soit du type mégacaryocytaire, soit du type syncytial. Ces derniers paraissent, toutefois, beaucoup moins nombreux que dans la rate, le foie ou les ganglions lymphatiques. Mais nos observations n'ayant porté que sur la moelle osseuse costale, ne peuvent être généralisées à tout l'ensemble du système myélopoïétique.

OBSERVATION XXIII

(*Virgilio Chini*)

Di un caso complesso di emopatia.

Homme, 29 ans, anémie intense depuis l'enfance ; au moment de l'observation, présente une anémie grave du type pernicleux avec 1.000.000 de G.R., V.G. 1,4, anisocytose et poikilocytose, quelques normoblastes et de rares mégalo blastes. La rate déborde l'arcade costale de 2 travers de doigt. Les globules blancs sont en nombre normal : 8.000, avec présence de très rares myélocytes et myéloblastes (1 - 2 %) et d'assez nombreux éléments monocytaires histioïdes atypiques.

La ponction de la rate a montré une intense métaplasie myéloïde, une hyperplasie réticulo-endothéliale, des foyers érythropoïétiques formés de normo et mégalo blastes et une richesse particulière en plasmazellen et surtout en mégacaryocytes.

La ponction de la moelle sternale a montré une hypoplasie marquée du parenchyme myéloïde, une intense hyperplasie réticulo-endothéliale, des nids de mégalo blastes et très peu

de mégacaryocytes. Dans un second temps, après un traitement radiothérapique, on observe une nette évolution leucémique avec 124.000 G.B. à la période terminale, avec présence dans le sang périphérique d'une quantité relativement modeste de myéloblastes et myélocytes et une grande abondance de monocytes atypiques à caractères nettement histioïdes, parmi lesquels un nombre assez réduit présentait des granulations neutrophiles dans le protoplasma ; aussi ces cellules peuvent être considérées comme des myéloblastes atypiques.

OBSERVATION XXIV

(*Florentin, Jean Girard et D. Picard*).

G... (Yvonne), seize ans, entrée dans le service de M. le Professeur Richon, le 9 juin 1936.

Antécédents héréditaires : Père mort de diabète à l'âge de quarante-trois ans.

Un frère mort à 18 ans, au cours d'une paraplégie spasmodique.

La mère, deux frères et une sœur sont bien portants.

Antécédents personnels : Maladies d'enfance : rougeole, coqueluche.

Réglée pour la première fois à l'âge de 15 ans et 8 mois. Depuis ce moment, règles régulières et abondantes.

Histoire de la maladie. Au mois de février 1934, la malade, alors en pleine santé apparente, eut une brusque hématomérose trois heures après le repas du soir, du volume de 500 cc. environ. Le médecin traitant ne semble pas avoir décelé de splénomégalie. Il fit faire une radiographie du tube digestif qui ne montra rien d'anormal.

Pendant un an, il n'est signalé ni troubles de l'état général, ni troubles digestifs.

En février 1935, nouvelle hématomérose dans les mêmes conditions. A ce moment, on décèle une splénomégalie.

Au début de juin 1935, la malade subit six séances de

radiothérapie. Plusieurs examens de sang ont été pratiqués. Malheureusement, le médecin traitant ayant succombé peu après, nous n'avons pu en connaître les résultats.

Le radiothérapeute signale que la rate à cette époque descendait à 3 travers de doigt en-dessous de l'ombilic et qu'elle atteignait la ligne médiane. Il n'y avait aucune autre lésion clinique.

La radiothérapie aurait amené une régression très importante dans le volume de la splénomégalie.

Le 8 juin 1936, nouvelle hématémèse, pour laquelle on hospitalise la malade.

Il s'agit d'une jeune fille ayant un bon état général simplement très pâle, et se plaignant d'une profonde fatigue.

La rate est très hypertrophiée, son pôle supérieur atteint le 6^e espace intercostal, son pôle inférieur dépasse l'ombilic de trois travers de doigt, son bord droit très oblique dépasse l'ombilic de trois travers de doigt.

Le foie ne dépasse pas les fausses côtes.

Il n'y a ni ascite, ni circulation collatérale, ni hémorroïdes.

On ne perçoit aucun ganglion.

Les bruits du cœur sont mal frappés ; il existe un souffle systolique de la pointe, vraisemblablement d'origine anémique. La tension artérielle est de 115/60 (Appareil de Vaquez-Laubry).

Le tube digestif fonctionne normalement, sauf une nette anorexie. Il n'y a jamais eu aucun trouble gastrique ni intestinal en dehors des hémorragies. Celles-ci sont limitées aux hématémèses. Il n'y a jamais eu d'autres hémorragies cutanées ou muqueuses. L'examen clinique des autres appareils ne montre rien d'anormal.

Radioscopie et radiographie pulmonaire : rien à signaler.

Examen de sang (M. le Dr Verain) : G.R. : 4.140.000 ; G.B. : 4.100 ; hématoblastes : 220.000 ; poly : 67 % ; éos. : 5 % ; bas. : 0 ; lymphocytes : 4 % ; mono moyens non granuleux : 10 % ; mono moyens granuleux : 2 ; grands mono : 2.

Pas de formes anormales parmi les G.R. ni parmi les G.B

Quantité d'hémoglobine par litre de sang : 87 gr. ; taux par rapport à la normale : 62 % ; valeur globulaire : 0,75.

Résistance globulaire : L'hémolyse commence au taux de 4,5 ; elle est totale au taux de 3,5 (chiffres normaux).

Signe de Goethlin : positif. Temps de saignement : 3 min. ; temps de coagulation : 4 min.

Réactions de Wassermann, de Vernes, de Calmette : négatives.

Le 11 juin, sans prodromes, nouvelle hématémèse de 1.500 cc. environ, qui laisse la malade fortement abattue.

Examen de sang (24 juin 1936-. G.R. : 1.970.000 ; G.B. : 1.400 ; poly : 59 % ; éos. : 1 ; bas. : 1 ; lymphocytes : 17 ; mono moyens non granuleux : 8 ; mono moyen granuleux : 1 ; grands mono : 13.

Parmi les G.R., on trouve quelques hématies ardoisées. Pas de formes anormales parmi les globules blancs.

Quantité d'hémoglobine par litre de sang : 52 gr. Taux par rapport à la normale : 37 %. Valeur globulaire : 0,94.

L'hémolyse commence au taux de 4, elle est totale au taux de 3,5.

Malgré le traitement mis en œuvre (post-hypophyse, ergotine, hépato- et gastrothérapie, la malade reste pâle et fatiguée. Elle saigne légèrement du nez à plusieurs reprises.

Un examen radioscopique et radiographique de l'estomac montre l'intégrité de cet organe.

Examen de sang avant la première transfusion. G.R. : 2.070.000 ; G.B. : 800 ; hémato blasts : 200.000 ; poly neutr. : 61 % ; poly éos. : 1 ; poly bas. : 1 ; lymp. : 8 ; mono moyens non granuleux : 4 ; mono moyens granuleux : 3 ; grands mono : 22.

Assez nombreuses hématies ardoisées ; pas de formes anormales parmi les globules blancs.

Quantité d'hémoglobine par litre de sang : 45 gr. , taux par rapport à la normale : 32 % ; valeur globulaire : 0,78.

L'hémolyse commence au taux de 3,5 ; elle est totale au taux 3 (chiffres normaux 4,5 et 3,5).

On fait alors, le 1^{er} juillet, une transfusion de 250 cc., qui est bien supportée, et on y ajoute des injections d'extraits hépatiques et spléniques.

Le diagnostic porté est celui de syndrome de Banti à la première période et on décide une splénectomie.

Celle-ci est faite le 16 juillet (Pr G. Michel et Dr Bertrand).

La rate extirpée est très dure, pesant 1.600 gr.

Le pédicule vasculaire est très court, il existe de nombreuses adhérences pleuro-spléniques. Il se produit une hémorragie en nappe qui cesse au cours de la première journée.

Le 19 juillet, signes de pneumonie double, avec fièvre élevée. Au bout de 7 jours, les signes pulmonaires rétrocedent et l'apyrexie s'établit. Le drainage est alors enlevé. La guérison opératoire est acquise.

Examen de sang (23 juillet 1936) : G.R. : 2.840.000 ; G.B. : 9.600 ; poly : 72 % ; bas. : 3 % ; éos. : 4 % ; lymphocytes : 4 % ; mono moyens non granuleux : 7 % ; mono moyens granuleux : 0 ; grands mono : 10 %.

Cellules de Türk.

Pas de formes anormales parmi les globules rouges.

Quantité d'hémoglobine par litre de sang : 56 gr. ; taux par rapport à la normale : 40 % ; valeur globulaire : 0,70.

Le 29 juillet, la fièvre apparaît de nouveau avec des signes d'épanchement de la base gauche.

Examen de sang (31 juillet 1936) : G.R. : 3.260.000 ; G.B. : 26.000 ; poly : 91 % ; éos. : 0 ; bas. : 0 ; lymphocytes : 2 ; mono moyens non granuleux : 2 ; mono moyens granuleux : 0 ; grands mono : 5.

Pas de formes anormales parmi les globules blancs. Parmi les G.R., on trouve de nombreuses hématies ardoisées et des hématies nucléées au taux de 2 p. 100 globules blancs.

Quantité d'hémoglobine par litre de sang : 62 gr. ; taux par rapport à la normale : 44 % ; valeur globulaire : 0,68.

Puis la dyspnée devient intense et on assiste à l'évolution d'une broncho-pneumonie.

Le 12 septembre, la malade quitte le service, nous apprenons son décès au bout de quelques jours.

En résumé, une jeune fille de 16 ans, entre à l'hôpital à la suite d'une hématomélie. C'est la 3^e en 2 ans. L'examen montre une énorme rate, avec une formule sanguine sensiblement normale, sans trouble de la crase sanguine.

Une nouvelle hématomélie très abondante déclenche un processus d'anémie intense avec leucopénie.

Une splénectomie est pratiquée sans incidents avec guérison opératoire parfaite et amélioration rapide de la formule sanguine, mais la malade succombe à une sévère infection pulmonaire.

Examen d'une rate prélevée par splénectomie. Des coupes ont été pratiquées en plusieurs points de l'organe. Elles ont été fixées au liquide de Bouin et colorées par les méthodes histologiques courantes (hématoxyline de Weigert-Eosine, méthodes trichromiques, méthode de Mallory) et quelques méthodes spéciales (orcéine, colorants hématologiques variés).

Au premier examen, le parenchyme splénique apparaît extrêmement modifié dans sa constitution. On note tout d'abord une sclérose très marquée de la capsule et des cloisons qui s'en détachent pour pénétrer profondément dans l'organe. La capsule est fortement épaissie. Elle est constituée par des fibres collagènes et de nombreux éléments élastiques groupés en lames, en fibres et en granuleux plus ou moins denses, beaucoup plus abondants qu'à l'état normal. Cette même infiltration élastique se retrouve dans les travées péri-veineuses et jusqu'au niveau des minces cloisons fibreuses qui décomposent l'organe en lobules plus ou moins complets.

La pulpe splénique semble homogénéisée ; on rencontre çà et là quelques corpuscules de Malpighi, beaucoup plus rares qu'à l'état normal ; nous en avons compté 15 par centimètre carré au lieu de 50 à 60, chiffre normal. Ces nodules sont beaucoup plus réduits aussi en volume et ne présentent pas de centre germinatif. La pulpe rouge est très densifiée. Les sinus spléniques sont à peine visibles quant aux cordons de

Billroth, ils renferment peu d'éléments cellulaires et semblent surtout constitués, au faible grossissement, par un tissu de soutien. Les artérioles juxta-corporelles apparaissent au surplus nettement sclérosées, leur enveloppe étant beaucoup plus large qu'à l'état normal. Bref, l'examen au faible grossissement décèle une sclérose généralisée et une hypoplasie manifeste du tissu lymphoïde de la pulpe blanche et de la pulpe rouge.

Pulpe blanche. Le tissu lymphoïde de la pulpe blanche notablement hypoplasie est constitué comme à l'ordinaire par des lymphocytes et quelques lymphoblastes qui se groupent parfois pour constituer au centre du nodule une tache germinative extrêmement réduite au sein de laquelle on décèle quelques mitoses lymphoblastiques. Les méthodes spécifiques du tissu collagène et du tissu élastique montrent qu'à ce niveau il existe une sclérose péri-artériolaire très accentuée qui s'irradie jusqu'au niveau du centre du nodule et dont les travées hypertrophiques se continuent avec le stroma de la pulpe rouge. L'orcéine révèle au niveau de la paroi artériolaire une très grande abondance d'éléments élastiques constituant un réseau délicat qui s'enchevêtre avec le réseau collagène et la trame réticulée des cordons.

Pulpe rouge. Nous avons déjà signalé plus haut la rareté des éléments lymphoïdes au niveau de la pulpe rouge. Examinant attentivement les cordons de Billroth, on remarque que ceux-ci sont presque entièrement constitués par un feuillage très serré de fibres collagènes et d'éléments lymphoïdes parmi lesquels on peut identifier des lymphoblastes, des cellules souches à cytoplasme fortement basophile, des polynucléaires, des myélocytes éosinophiles et des éléments géants entièrement comparables aux mégacaryocytes du tissu myéloïde. On remarque çà et là de petites plages cellulaires plus denses, véritables petits nodules qui sont constitués par des cellules souches et des éléments de la série myéloïde quelquefois même par des érythrocytes, ce qui accentue encore l'aspect myéloïde de ces petites formations.

Au niveau des cordons, enfin, on note la présence de housses terminales de Schweiger-Seidel, à parois densifiées, renfermant à la fois des fibres collagènes et des éléments élastiques extrêmement abondants. Ce qui frappe, au surplus, c'est la réduction de volume des cordons spléniques qui sont parfois réduits à l'état d'une mince lame de tissu réticulé, comprimé entre les sinus sanguins notablement élargis. Cet écrasement des cordons est tout à fait caractéristique dans certains points de l'organe.

Les sinus spléniques, presque invisibles au faible grossissement, sont en réalité de volume normal ou légèrement hypertrophiés ; leur lumière est extrêmement réduite, mais leurs parois grillagées ont conservé leur aspect normal. La presque totalité de la lumière des sinus est occupée par l'endothélium fortement hypertrophié constitué par des cellules globuleuses, saillantes, à noyaux arrondis et à cytoplasme fortement basophile. Cette hyperplasie endothéliale est telle que certains sinus sont entièrement obturés par les cellules pariétales qui se rejoignent au centre de la lumière du vaisseau par leur pôle apical. Dans les sinus encore perméables, on note la présence d'éléments cellulaires variés et d'hématies non hémolysées.

Parmi les éléments libres en circulation dans les sinus, on rencontre des lymphocytes, quelques cellules souches, des polynucléaires et des myélocytes pour la plupart éosinophiles. Certains sinus enfin renferment de volumineux plasmodes assimilables aux mégacaryocytes que nous avons rencontrés dans les cordons ; ceux-ci semblent présenter des liens génétiques évidents avec le revêtement endothélial dont ils ne représentent, en somme, que les éléments en voie de mitoses inachèvement. Il nous semble intéressant de noter le fait que les dépôts pigmentaires sont extrêmement rares dans l'organe et qu'au surplus il nous a été impossible de mettre en évidence aucune figure d'hémolyse ou d'hématophagie en aucun point des cordons ou de l'endothélium des sinus.

Nous avons contrôlé sur des frottis l'identité des éléments

libres de la pulpe splénique ; ces éléments comprennent des cellules souches, des lymphocytes, des myélocytes, des monocytes et de nombreuses formes de transition ; enfin, on peut trouver sur les frottis quelques éléments multinucléés assimilables à des mégacaryocytes. Nous n'avons pas relevé d'hématies nucléées.

En résumé, nous sommes en présence d'une splénomégalie caractérisée histologiquement par une scléro-élastose diffuse du parenchyme des cordons, présence de nombreux mégacaryocytes, hyperplasie très accentuée de l'endothélium des sinus, sans phénomènes hémolytiques.

OBSERVATION XXV

(Duvoir V., Pollet L., Herrenschmidt et Arnoldson)

Un cas de crypto-érythroblastose de l'adulte.

Mlle Henriette M..., blanchisseuse, âgée de 22 ans, vient le 10 novembre 1936, demander « de lui enlever une grosse rate qui la gêne ».

Elle présente, en effet, une splénomégalie importante et ancienne, puisque déjà, il y a huit ans, au cours d'une fièvre typhoïde, le médecin appelé à lui donner ses soins, aurait reconnu l'existence d'une rate anormalement grosse et prévu l'éventualité d'une splénectomie ultérieure.

Depuis quelques mois, cette splénomégalie, jusque-là bien tolérée, s'accompagne de troubles : gêne, pesanteur, parfois même douleurs vraies dans l'hypocondre gauche et l'épigastre, calmées par le décubitus. Coïncidant avec la réplétion gastrique, ces douleurs conduisent la malade à une restriction alimentaire assez notable pour avoir entraîné un fléchissement de l'état général : le poids actuel étant de 56 kgs, l'amaigrissement aurait été de 5 ou 6 kgs depuis six mois.

Actuellement, la rate, très volumineuse, déforme la moitié gauche de l'abdomen. Son bord antérieur, vertical, dépasse

la ligne médiane de 2 cm. ; son pôle inférieur, comblant la fosse iliaque gauche, avoisine à 4 cm. de distance, la symphyse pubienne. Longue de 23 cm., elle est lisse, uniformément ferme, mobile, indolore à la palpation.

Cette splénomégalie ne s'accompagne d'aucun symptôme clinique digne d'être retenu. Le foie a des limites normales ; il n'y a ni ictère, ni ascite, ni hémorragies. Il n'y a pas de tuméfactions ganglionnaires. Signalons seulement un souffle systolique endo-apexien, léger, variable, vraisemblablement anorganique. La tension artérielle est basse : 10-4,5 au tensiophone de Vaquez. Les urines sont normales.

Enfin, dans le passé, on ne retrouve aucun antécédent notable en dehors de la fièvre typhoïde déjà signalée.

Les examens suivants sont pratiqués :

Réaction de Bordet-Wassermann : négative.

Réaction de Vernes à la résorcine : 47° photométriques.

Cuti-réaction à la tuberculine : moyennement positive.

Sédimentation globulaire : 1 heure, 12 millimètres ; 2 h., 27 mm. ; 24 h., 95 mm.

Temps de saignement : 3 minutes. ✓

Temps de coagulation : 11 minutes. Rétraction normale du caillot.

Signe du Iacet, négatif.

Résistance globulaire : début de l'hémolyse, 4,5 p. 1.000 ; hémolyse totale, 3,5 p. 1.000.

Numération globulaire : la malade nous communique les résultats d'un examen pratiqué quelques jours auparavant : G.R. : 4.530.000 ; B.B. : 4.500.

Mis à part le Vernes, tous ces chiffres sont à peu près normaux.

Le 11 novembre, on trouve, outre une mononucléose importante, une anémie assez marquée, hyperchrome, avec un certain degré d'anisocytose, de poïkilocytose, d'anisochromie et de polychromatophilie, quelques rares normoblastes orthochromatophiles, tous signes en faveur d'une érythroblastose

possible, comme y a insisté P.-E. Weil, mais vraiment trop atténués pour orienter d'emblée le diagnostic.

Hémogramme : G.R. : 3.370.000 ; G.B. : 6.000 ; Hg. : 80 ; V.G. : 1,36 ; poly neutr. : 36 ; mono : 52 ; lymph. : 12 ; normobl. orthochromatophiles : 2 % des leucocytes.

Une épreuve de splénocontraction, provoquée par l'injection hypodermique de 1 mgr. d'adrénaline, donne peu de résultats : les dimensions apparentes de la rate ne diminuent guère que d'un centimètre ; l'examen du sang montre seulement une légère chasse leucocytaire portant principalement sur les moyens mononucléaires. Le nombre des hématies ne varie guère : G.R. : 3.300.000 ; G.B. : 10.400 ; poly : 35 ; bas. : 1 ; mono : 61 ; lymph. : 3.

On ne trouve plus de normoblastes malgré de persévérantes recherches.

La splénectomie fut précédée d'une ponction splénique préopératoire.

Splénogramme (pourcentage d'après 500 éléments) : poly : 10,8 ; éos. : 2,8 ; métamyél. neutr. : 8,4 ; myélocytes neutrophiles : 3,8 ; myéloblastes, 2 ; lymph. : 5 ; lymphoblastes : 2,6 ; monocytes : 3 ; moyens mono : 5,2 ; plasmocytes : 3,2 ; normoblastes polychromatophiles : 3 ; normobl. orthochrom. : 5,2 ; pro-mégaloblastes : 3,2 ; mégaloblastes bas. : 20,2 ; mégalobl. polychrom. : 15,4 ; mégalobl. orthochrom. : 6,2 ; quelques noyaux isolés. Fond clair. Plaquettes : d'apparence normale. G.R. normaux

Le 25 nov. 1936, l'intervention est pratiquée par M. S. Blondin : La rate apparaît très volumineuse ; une injection intra-plénique de 1 mgr. d'adrénaline est nécessaire pour permettre son extériorisation. Quelques adhérences diaphragmatiques sont libérées et l'organe peut être enlevé en entier, avec deux petites rates surnuméraires. En raison de la gravité de l'opération, il n'est pas pratiqué de biopsie hépatique

Macroscopiquement, la rate, considérablement hypertrophiée, malgré son expression adrénalinique, pèse 1.200 gr. Lisse, elle présente à son pôle supérieur, une plaque de péri-

splénite. A la coupe, elle est ferme et d'une couleur uniforme brun-rouge.

Au microscope, la structure normale de la rate paraît assez bien conservée. On note une sclérose diffuse, plus marquée dans certaines zones, où les follicules paraissent infiltrés par le tissu conjonctif. Les sinus sont assez bien conservés.

Dans les cordons de Billroth, on retrouve toute la gamme des cellules de la moelle osseuse : hémocytoblastes, myélocytes neutrophiles et éosinophiles, normoblastes et surtout mégaloblastes, quelques très rares mégacaryocytes (2 par centimètre carré de coupe), mais, peut-être, n'avons-nous pas rencontré un de ces « nids » que peuvent véritablement former ces derniers éléments.

Les vaisseaux du hile sont entourés d'un manchon de sclérose assez considérable et déjà ancienne.

Recherches expérimentales. Un fragment de pulpe splénique broyé et inoculé à deux lots de cobayes, par voie intraganglionnaire et intrasplénique, n'a provoqué ni tuberculisation des animaux, ni modifications histologiques appréciables des organes hémopoïétiques des cobayes, sacrifiés cinq mois après l'inoculation, pratiquée le jour même de la splénectomie.

Les suites opératoires, bien que marquées par des hémorragies sous-diaphragmatiques et une poussée fébrile de quinze jours, ont été relativement simples.

La malade a quitté l'hôpital le 15 janvier 1937. Actuellement, elle a repris son poids antérieur, elle se porte bien et a même recommencé l'exercice de la profession de blanchisseuse depuis le 10 mai 1937.

Des examens hématologiques ont été régulièrement pratiqués.

Globules rouges. Immédiatement après la splénectomie, le nombre des hématies tombe immédiatement aux environs de 2.000.000, pour se relever ensuite légèrement, tout en se maintenant au-dessous de 3.000.000. Ce n'est qu'au bout de quatre mois que nous assistons à un nouveau progrès. L'augmen-

tation récente du taux des hématies a suivi des applications localisées de benzène sur la peau.

Les globules rouges ont présenté, pendant tout le temps, de l'anisocytose, avec microcytose, macrocytose et parfois mégaloctose, de la poïkilocytose, de l'anisochromie. Très souvent, surtout immédiatement après l'opération, des corps de Jolly en abondance et aussi des schistocytes ; actuellement, on n'en retrouve plus.

Le taux de l'hémoglobine et la valeur globulaire ne soulèvent pas de remarques intéressantes en dehors du fait que cette anémie splénique est toujours demeurée hyperchrome.

Globules rouges nucléés. La malade a eu une crise érythroblastique car les globules rouges nucléés ont monté de 0 ou 2 érythroblastes à 30 dans les jours qui ont suivi l'opération. Cette crise s'est vite terminée et, actuellement, le nombre des globules rouges nucléés se maintient autour de 2 p. 100. Nous n'avons trouvé de mégaloblastes qu'à trois reprises après l'opération.

Plaquettes. Absolument normales, qualitativement et quantitativement, avant l'intervention, elles sont, après celle-ci, profondément modifiées dans leur nombre et leurs caractères.

Leur nombre s'élève rapidement à plus de 4 millions (28 nov. 1936).

Leur aspect se modifie également : elles sont toutes plus grandes que normalement (macrothrombocytes) et quelques-unes sont presque monstrueuses, d'une taille avoisinant celle d'une hématie (mégathrombocytes), d'une forme souvent allongée ou épineuse.

Les unes présentent une absence totale de chromomères, d'autres, un chromomère diffus et pâle, d'autres enfin, un chromomère condensé en une ou plusieurs petites masses fortement colorées.

Malgré l'hyperplaquettose extrême, le temps de saignement est allongé à 56 minutes. D'ailleurs à ce moment, la malade a présenté des épisodes hémorragiques multiples : métrorragies, épistaxis, etc.

Le temps de coagulation est resté de 11 minutes. Le caillot rétracte mal.

Dans les semaines suivantes, ces troubles se sont amendés, et, actuellement, les plaquettes sont normales par leur nombre et par leurs caractères.

Leucocytes. Le nombre s'est élevé à un maximum de 50.800, le 3 déc. 1936, pour s'abaisser ultérieurement et se maintenir aux environs de 20.000.

Le chiffre des mononucléaires baisse après l'intervention pour remonter petit à petit en valeur relative ; mais en valeur absolue, il est resté toujours un peu au-dessous de la normale.

Les différentes variétés de mono ne se sont guère modifiées, car les taux de lymphocytes et de monocytes sont restés assez constants, l'augmentation relative des moyens mononucléaires est inexacte en valeur absolue.

Le taux relatif des granulocytes augmente après l'opération, jusqu'à redevenir normal pour redescendre un peu plus tard, mais leur chiffre absolu dépasse, de beaucoup, le chiffre normal et même après leur légère diminution, il persiste une hypergranulocytose très marquée.

Pour les différentes espèces de granulocytes, éosinophiles et basophiles, il n'y a pas de grandes variations relatives ou absolues.

Les métamyélocytes apparaissent après l'opération et si leur taux relatif ne varie pas beaucoup, leur chiffre absolu montre une augmentation très nette, avec maximum pendant la crise granulocytaire pour revenir à un taux à peu près constant. Il en est de même pour les « neutrophiles à noyau en bâton ».

Quant aux polynucléaires, on constate leur diminution immédiate post-opératoire, suivie d'une augmentation très nette, mais qui n'atteint pas le taux normal. Cette augmentation est relative, car en chiffres absolus, on voit que les polynucléaires ont augmenté rapidement pour reprendre presque leur taux habituel, sans jamais l'atteindre.

Les ponctions sternales, enfin acceptées, se sont d'abord

montrées inefficaces ; après plusieurs ponctions blanches, nous avons obtenu, le 3 mai 1937, le myélogramme suivant : (pourcentage d'après 500 éléments) poly neutr. : 20,8 ; neutr. à noyau en bâton : 9,6 ; métamyélocytes : 4 ; myélocytes : 7,4 ; monocytes : 4 ; moyens mono : 27,6 ; lymphocytes : 2 ; normobl. polychromat. : 8 ; normobl. orthochrom. : 4 ; promégalo-blastes : 1,2 ; mégalobl. polychromat. : 6 ; mégalobl. orthochrom. : 1,4 ; nombreux noyaux isolés.

Ce qui frappe dans cette ponction, c'est la diminution considérable des cellules jeunes, surtout de la série myéloïde et l'état de dégénérescence de ces éléments. En définitive, il existe une hypoplasie nette de la moelle osseuse, habituelle d'ailleurs en pareil cas.

Nous n'avons pu encore obtenir de notre malade l'acceptation d'une ponction hépatique.

OBSERVATION XXVI

(*Waitz R. et Warter J.*)

B... Joseph, 33 ans, tailleur, entre à la Clinique médicale A, le 2 janvier 1935, pour splénomégalie, douleurs lombaires et épigastriques, céphalées et anorexie élective pour les graisses.

Début en mars 1930 : Violente crise douloureuse épigastrique, sans fièvre, sans ictère ; le médecin constate déjà une légère hypertrophie de la rate.

Pendant les années suivantes, une ou deux crises épigastriques douloureuses par an. En février 1934, à la suite d'une telle crise, ictère fébrile durant huit jours, sans décoloration des selles. Depuis 1934, douleurs épigastriques presque quotidiennes, post-prandiales.

De 1931 à 1935, anorexie progressivement croissante pour les graisses et la viande, amaigrissement total de 10 kgs.

Examen à l'entrée, le 2 janvier 1935. Assez bon état général, léger subictère conjonctival, apyrexie.

Rate volumineuse, atteignant l'ombilic et l'épine iliaque antérieure et supérieure gauche, assez dure, indolore. Foie légèrement augmenté. Pas d'adénopathies notables ; quelques ganglions de la dimension d'un noyau de cerise au niveau des triangles de Scarpa.

Dans l'urine : urobilinogène.

Radiographie de la vésicule biliaire : 7 calculs, le tétraïode ne pénètre pas dans la vésicule.

Anachlorhydrie gastrique, non modifiée par l'injection d'histamine.

Sang : temps de saignement : 4 min. ; temps de coagulation : 17 min. Résistance globulaire, H1 : 4,8 ; H2 : 4,6 ; H3 : 4,2. Plaquettes : 300.000. G.R. : 4.700.000 ; Hémogl. : 72 %. G.B. : 3.000.

Pourcentage leucocytaire : Poly neutr. : 59 ; poly éosin. : 4 ; monocytes : 8 ; grands lymph. et moyens mono : 13 ; lymph. : 11 ; myél. neutr. : 5.

3 mégalo blasts et 1 normoblaste pour 100 leucocytes ; anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie ; réticulocytes, 2,5 p. 100.

Ponction de la rate (5 janvier 1935) : poly neutr. : 14 ; métamyélo neutr. : 3 ; myélocytes neutr. : 13 ; myélocytes éosin. : 3 ; myélocytes bas. : 1 ; promyé. : 4 ; lymph. (adultes ou jeunes) : 32 ; proérythrobl. : 5 ; mégalobl. : 14 ; normoblastes : 7 ; cellules souches : 4. A signaler dans deux préparations la présence de mégacaryocytes.

Biopsie de la moelle osseuse. Moelle excessivement active avec une quantité énorme et anormale de mégacaryocytes jeunes, dont certains ne présentent plus que des noyaux hyperchromatiques avec perte presque totale de leur protoplasme. En certains points, transformation fibreuse de la moelle.

Splénectomie le 26 janvier 1935 : rate de 2.500 gr. ; on réserve pour une intervention ultérieure la cholécystectomie.

Examen histologique de la rate : Hyperplasie portant sur les cordons de Billroth, métaplasie myéloène et cellules mono-

nucléées mal différenciées, quelques mégacaryocytes ; au niveau des centres germinatifs, diminués de volume, on a l'impression que les lymphoblastes ne font pas leur évolution complète vers le lymphocyte, mais restent à un état intermédiaire.

Examen cytologique sur application de rate : Poly neutr. : 4,6 ; poly éosin. : 0,6 ; poly bas. : 0,2 ; métamyél. neutr. : 5,8 ; métamyél. bas. : 0,4 ; myélocytes neutr. : 6,6 ; myél. éosin. : 0,6 ; myél. bas. : 0,2 ; promyé. : 4,8 ; myéloblaste : 1 ; petits et grands lymphocytes : 26,6 ; prolymph. : 9,6 ; lymphoblastes : 1,4 ; grands lymphocytes ou moyens mono jeunes : 3,2 ; promégalo blastes 0,6 ; mégalo blastes : 11 ; normoblastes : 22 ; cellules souches : 0,8. Présence de mégacaryocytes. 3 mitoses pour 500 cellules.

D'une manière générale, 24,8 % des éléments sont des cellules myéloïdes, 40,8 % des cellules lymphoïdes et 33,6 % des cellules érythroblastiques.

Remarques : anisocytose, anisochromie, polychromatophilie.

Dans certains polynucléaires éosinophiles, granulations relativement peu abondantes, soit sphériques, soit fusiformes.

Lymphocytes petits, moyens, grands, en nombre à peu près égal sur les applications de rate.

Suites opératoires bonnes.

Le 16 février 1935, examen de sang : G.R. : 4.200.000 ; Hg. : 70 % ; G.B. : 18.000.

Pourcentage leucocytaire : poly neutr. : 78 % ; mono : 4 ; grands lymph. et moyens mono : 12 ; lymph. : 6. Anisocytose et poikilocytose légères.

Le malade quitte la Clinique le 16 février 1935. Après un mois de repos, il reprend son travail. Se sentant bien, il refuse la seconde intervention. En août 1935, il présente, chez lui, une obstruction cholédocienne avec angiocholite : décès après huit jours. Pas d'autopsie.

OBSERVATION XXVII

(Cas de MM. May, Layani, Isch-Wahl et Kipfer).

M. P..., 62 ans, professeur de musique, vient nous consulter dans les derniers jours de janvier 1937, parce qu'il se sent de plus en plus fatigué et qu'il a eu récemment une hémorragie intestinale. Sa maladie s'est installée lentement depuis deux ans environ. Elle s'est manifestée par trois ordres de symptômes : de l'amaigrissement, des troubles digestifs, une asthénie croissante.

Jusque-là bien portant, faisant preuve d'une grande activité, M. P... commence à maigrir dans les premiers mois de 1934. On attribua cet amaigrissement à des difficultés matérielles et morales, d'autant plus facilement qu'aucun trouble ne venait attirer l'attention. Mais la courbe de poids, en dépit de tous les traitements institués, ne cessa de fléchir d'une façon régulière et constante. En juin 1935, le malade avait perdu 6 kgs, passant de 65 à 59 kgs ; en ces derniers mois, l'amaigrissement s'est encore accentué ; de juin à janvier, il a perdu encore 7 kgs, soit au total 13 kgs en deux ans.

En février 1935 sont apparus les premiers troubles digestifs, des périodes de débâcle diarrhéique ont alterné avec des phases de constipation. En octobre 1936 survient une hémorragie intestinale de sang rouge suivie pendant 4 à 5 jours de selles noires marc de café. Le médecin consulté à cette occasion insiste sur le volume de la rate qu'il avait déjà trouvée augmentée l'année précédente. Le reste de l'examen paraît avoir été négatif : quelques médications stimulantes sont données sans grand résultat. Vers le 15 janvier 1937, nouvelle hémorragie intestinale moins abondante que la première, qui dure quelques heures, et qui décide le malade à venir nous consulter.

Parallèlement est apparue une asthénie de plus en plus grande. Dernièrement, au cours de ses leçons, M. P... est

obligé de s'asseoir, le front couvert de sueur ; finalement, il a dû renoncer à toute activité. L'interrogatoire n'apprend rien de plus ; M. P... a toujours joui d'une excellente santé, il n'a jamais eu ni pleurésie, ni accident, qui fasse penser à la tuberculose. Malgré les troubles digestifs constants, il a conservé un excellent appétit et n'a jamais présenté le moindre trouble gastrique.

A l'examen, on est frappé par le facies du malade dont les joues amaigries, sillonnées de varicosités stellaires, rappellent le facies des hépatiques.

Le foie est augmenté de volume. Alors que la limite supérieure de l'organe passe par le 5^e espace intercostal, le bord inférieur facile à délimiter se trouve à 5 travers de doigt du rebord costal. L'hépatomégalie homogène porte sur les deux lobes, surtout sur le droit. La face antérieure est lisse, régulière, indolore ; la glande se déplace facilement lors des mouvements respiratoires.

Mais la rate surtout est nettement hypertrophiée. On accroche son pôle inférieur sur la ligne ombilicale ; son bord antérieur crénelé se perçoit à 3 travers de doigt de la ligne médiane. Dans l'ensemble, la rate mesure 18 cm. sur 14 cm. Elle est lisse, indolore au palper, de consistance ferme et parfaitement mobile. L'abdomen est souple, sans trace de circulation collatérale. On ne trouve ni ascite, ni adénopathie, ni subictère. Pas de purpura, le malade n'a eu ni épistaxis, ni gingivorragies. Les muqueuses ne sont pas décolorées. Le signe du lacet est négatif.

L'amaigrissement est notable ; la figure est émaciée et le poids n'est que de 48 kg. 500 pour une taille de 1 m. 65.

Le reste de l'examen est négatif. T.A. 14/7. Réflexes tendineux normaux. Pas de signe d'Argyll-Robertson. Poumons normaux. Pendant les 8 jours que le malade passe à l'hôpital aux fins d'examens complémentaires, la température ne dépasse pas 37°2 - 37°5.

Les examens de sang ont donné les résultats suivants : G.R. : 4.100.000 ; Hémoglobine : 80 ; V.G. : 1 ; G.B. : 27.600 ;

poly neutr. : 61 % ; poly éis. : 2 ; lymph. : 3 ; moyens mono : 18 ; monocytes : 9 ; promyé. : 4 ; myélocytes : 3.

Il existe, en outre, 12 hématies nucléées pour 100 leucocytes, avec 7 normoblastes et 5 mégaloblastes. L'anisocytose des hématies est marquée et s'accompagne de polychromatophilie légère.

La résistance globulaire est légèrement diminuée, le début de l'hémolyse se faisant dans une solution à 5,2 p. 1.000 ; le temps de saignement est de 4 min., le temps de coagulation de 3 min., avec un mode de coagulation normal.

Les recherches humorales ne fournissent aucun renseignement particulier.

Splénogramme : Poly neutr. : 27 ; lymphocytes : 10 ; monocytes : 7 ; métamyél. : 2 ; myélo neutr. : 6 ; promyélocytes : 14 ; hémocytoblaste : 1 ; histioblastes : 29.

Fond épais, peu de G.R. ; quelques-uns basophiles ; très nombreux éléments par champ, présence de mégacaryocytes.

Hépatogramme : Poly neutr. : 41 ; poly éosin. : 1 ; poly bas. : 4 ; lymph. : 5 ; monocytes : 10,5 ; métamyél. : 7 ; myélocytes : 13 ; promyé. : 8 ; histioblaste : 1 ; monohistiocyte : 1 ; normoblastes : 6 ; mégaloblaste : 0,5.

Nombreuses cellules hépatiques sur les bords de la préparation. Quelques mégacaryocytes. Hématoblastes nombreux.

Myélogramme : Poly neutr. : 49 ; poly éos. : 3 ; poly bas. : 1 ; lymphocytes : 9 ; monocytes : 13 ; métamyél. : 9 ; myélocytes : 7 ; promyé. : 1 ; normoblastes : 6 ; mégaloblastes : 3.

Fond peu épais, non granuleux ; peu d'hématoblastes ; éléments peu nombreux, 5 à 6 par champ ; très rares mégacaryocytes.

Ayant eu la bonne fortune d'observer le malade à une période relativement précoce de son affection, la radiothérapie s'est montrée d'une activité assez grande. La régression du foie et de la rate a été en effet importante et rapide et, en très peu de temps, il s'est fait un renversement de la formule sanguine, comme en témoignent les 2 numérations suivantes :

20 mars : G.R. : 3.340.000 ; Hg. : 75 ; V.G. : 1,1 ; G.B. : 14.800 ;

poly neutr. : 62 % ; poly éosin. : 5 ; lymph. : 2 ; moyens mono : 9 ; monocytes : 14 ; promyé. : 8.

L'anisocytose, la poïkilocytose, la polychromatophilie sont encore marquées et l'on compte 6 normoblastes pour 100 leucocytes.

14 avril. G.R. : 3.660.000 ; Hg. : 75 ; V.G. : 1 ; G.B. : 12.800 ; poly neutr. : 75 % ; poly éosin. : 3 ; lymphocytes : 3 ; moyens mono : 7 ; monocytes : 11 ; promyé. : 1.

L'anisocytose persiste avec polychromatophilie légère, mais on ne trouve plus d'hématies nucléées.

La radiothérapie a ainsi entraîné une tendance au retour de la formule sanguine vers la normale. La diminution du nombre des globules blancs, la disparition presque complète des hématies nucléées et des myélocytes sont particulièrement frappantes. Toutefois nous n'avons pas un recul suffisant pour savoir si ces résultats heureux seront durables ou si, comme en matière de leucémie myéloïde, on verra apparaître des rechutes.

II. — MYÉLOSES AVEC OSTÉOSCLÉROSE

OBSERVATION I

(*Nauwerck C. und Moritz P.*)

Atypische Leukämie mit Osteosklerose.

Femme 37 ans, ouvrière, veuve, entrée à l'hôpital le 12 janvier 1904. Mère morte de maladie inconnue, père suicidé.

Cette femme a été malade jusqu'à l'âge de 12 ans (mais on ne sait rien sur les maladies infantiles), puis bien portante jusqu'en 1895. Elle a eu trois enfants, tous morts : l'un pendant les premières semaines, les deux autres au cours de la 2^e et de la 3^e année. En 1892, a eu un avortement

à la 6^e semaine. La malade pense que l'affection présente est en rapport avec un traumatisme qu'elle reçut en 1895 au niveau de l'hypocondre gauche. Elle ressentit des douleurs à ce niveau pendant plusieurs années. En 1898, elle observa un gonflement de son abdomen. Depuis deux ans, un état de faiblesse est apparu avec des céphalées et des vertiges. Les menstruations qui étaient régulières deviennent rares et disparaissent en octobre 1903. Il y a un an, elle a eu une perte de connaissance qui a duré deux heures, un ictère de 4 semaines. La pression dans l'abdomen augmente et rend presque impossible la position assise. Pas de douleurs des extrémités.

En mars 1904, malade à peau pâle, légèrement jaunâtre, mais pas ictérique, muqueuses pâles, musculature peu développée, pas de ganglions cervicaux, ni axillaires, rien au poumon, matité cardiaque augmentée, mais auscultation négative, pouls faible, mou, régulier à 86, s'accélère avec l'émotion.

L'abdomen est énorme : la rate très hypertrophiée se déplace pendant la respiration. Elle est dure, facilement palpable, son sommet inférieur atteint la crête iliaque. La matité occupe 1/3 de l'abdomen et remonte jusqu'à la 9^e côte. Le foie est hypertrophié, moyennement dur, son bord inférieur atteint la hauteur de l'ombilic. Quelques ganglions sont perceptibles.

Les os ne sont pas sensibles à la pression.

Rien dans les urines.

Examens de sang :

29 mars : Hg : 60 % ; G.R. : 3.700.000 ; G.B. : 7.000 ; V.G. : 1,528 ; poïkilocytose, microcytose (7,2 % normoblastes, 1 mégalo-blaste), polychromatophilie, poly neutr. : 65,9 % ; myél. neutr. : 4,68 ; éos. : 7,09 ; petits et moyens lymphocytes : 16,20 ; grands mono. et formes anormales : 5,94.

14 avril : amélioration de l'état général, augmentation de poids de 19 livres depuis le 12 janvier. Hg : 68 % ; G.R. : 3.800.000 ; G.B. : 11.000 ; V.G. : 1.372 ; poïkilocytose

(1,8 % de normoblastes), poly. neutr. : 58,16; myél. neutr. : 3,10; poly. éos. : 13,15; myél. éos. : 2 %; petits et moyens lymphocytes : 18,33; grands mono. et formes anormales : 5,2.

17 avril : G.R. : 3.800.000; G.B. : 6.500; poïkilocytose, microcytose, normoblastes : 2,3 %; poly. neutr. : 64; myél. neutr. : 2; poly. éos. : 6,9; myél. éos. : 1,09; petits et moyens lymphocytes : 20,72; grands mono et formes anormales : 5,27.

25 avril : Hg. : 65 %; G.R. : 3.900.000; G.B. : 6.100; V.G. : 1.638; poly neutr. : 61,4 %; myél. neutr. : 3; leuc. éos. : 11,4; myél. éos. : 1,8; petits et moyens lymphocytes : 18,2; grands mono et formes anormales : 4,2.

27 avril : Splénectomie.

1er mai : Température, 38°; Hg : 68 %; G.R. : 3.700.000; G.B. : 6.900; V.G. : 1,68; poïkilocytose, macro et microcytose, normoblastes : 46 %; quelques mégaloblastes. Poly neutr. : 86,96; myélo. neutr. : 0,89; pas d'éos.; petits et moyens lymphocytes : 8,53; grands mono. et formes anormales : 3,56 %.

9 mai : Pneumonie du lobe inférieur gauche. Empyème.

12 mai : Hg. : 66 %; G.R. : 3.900.000; G.B. : 14.000; V.G. : 1,3; normoblastes : 5 %; poly. neutr. : 81,86; myélo neutr. : 0,83; poly. éos. : 0,33 %; petits et moyens lymphocytes : 13,16; grands mono. et formes anormales : 3,96.

26 mai : résection des côtes et aspiration du pus de l'empyème, drainage.

2 juin : exitus.

Autopsie. La cicatrice de la laparatomie contient deux abcès de la grosseur de petits pois.

Le lobe gauche du foie atteint l'ombilic, le lobe droit va jusqu'à la crête iliaque. Péritonite fibreuse surtout dans le petit bassin. Dans le péricarde on trouve 15 cc. de liquide légèrement trouble, jaunâtre, sur le feuillet pariétal gauche il y a des infarctus punctiformes. Le cœur est agrandi et mou. Le poumon gauche présente une pleurésie fibrineuse. Les feuillets de la plèvre sont adhérents jusqu'à la plaie de l'intervention. Atélectasie du lobe inférieur et dans le reste de ce poumon gauche, bronchite purulente avec atteinte des bronchioles.

La rate pèse 2.020 gr. et mesure 25 cm. de long sur 17 de large et 7,5 d'épaisseur. Sa capsule est tendue, non épaissie sur un tissu élastique dur. Sur la coupe, la pulpe est colorée en brun rougeâtre lisse avec des taches rouge sombre, probablement hémorragiques. Les follicules sont rares, petits, exceptionnellement agrandis. Infarctus sur le bord antérieur de la grosseur d'un haricot. Au niveau du hile un ganglion de la grosseur d'un haricot présente de nombreux follicules gris blanchâtres. Pas de rates accessoires. Abscès à la place de la rate. Thrombo-phlébite purulente de la veine splénique et de la veine porte jusqu'à la ramification près du foie.

Les reins présentent de légères hémorragies du bassinet et de légères altérations des uretères.

Au niveau de la petite courbure de l'estomac, existent de petites hémorragies.

Le foie pèse 2.220 gr. et mesure : 30 cm., 25 cm. et 8 cm. A la coupe le centre est rouge sombre, la périphérie plutôt grise, la surface lisse et humide.

Dans le cerveau on trouve quelques rares points sanguins.

Les vertèbres présentent une légère sclérose et une moelle rouge. Le fémur montre un épaississement de la corticale, des petits îlots de moelle rouge dans les portions spongieuses. Le tibia gauche est très lourd, sclérotique, avec quelques îlots de moelle rouge dans la partie moyenne diaphysaire. Dans l'humérus, la moelle est rouge sombre.

Examen microscopique.

Moelle. — Prédominance des myélocytes éosinophiles, pas de granulations neutrophiles, petits lymphocytes, quelques polynucléaires et dans les vaisseaux de la moelle, beaucoup de cellules géantes (l'une est en forme d'étoile). On trouve des cellules grasses, surtout dans le fémur.

Ostéosclérose dans l'humérus, le fémur, les côtes, l'hyperplasie du réticulum médullaire réalise l'aspect de marbre.

Rate. — Les follicules renferment peu de cellules. La pulpe est riche en myélocytes éosinophiles qui forment des amas (on ne voit pas de granulations basophiles). On trouve des

petits et grands lymphocytes, des polynucléaires éosinophiles et des polynucléaires non granuleux, un grand nombre de cellules géantes avec noyaux lobés ou arrondis, beaucoup d'hémorragies et du pigment ferreux surtout dans les follicules, moins dans la pulpe. Le réticulum est en général frêle, exceptionnellement épaissi. Dans le sang il y a beaucoup de cellules géantes et des noyaux géants libres.

Ganglion. — La coupe de celui du hile de la rate montre beaucoup de cellules géantes, très abondantes dans les mailles des sinus, plus rares dans les follicules, des noyaux géants nus ou entourés d'une mince lame de protoplasme. Dans les follicules on trouve beaucoup de mononucléaires éosinophiles.

Foie. — Les capillaires intra-lobulaires contiennent des cellules géantes avec noyau réniforme ou rubanné, ou irrégulièrement lobulé.

Rein. — Un noyau géant est trouvé dans un capillaire d'un glomérule.

OBSERVATION II

(Von Karl Hagedorn)

Über einen Fall aleukämischer Myelose mit Osteosklerose und einer alten Gicht.

Homme de 60 ans, comptable. Rien dans ses antécédents collatéraux ; antécédents personnels : rougeole, coqueluche, et à 32 ans la goutte.

Le début de la maladie remonte à 1918. A cette époque, inflammation du tissu cellulaire de la nuque, qui nécessite deux incisions. La 2^e a été suivie d'une hémorragie grave. Depuis, son état général est resté mauvais. Il était asthénique, et présentait une pâleur particulière des téguments, qui aurait frappé ses camarades. Les médecins consultés ne pensent pas à une maladie du sang, et le traitent comme neurasthénique. Cependant, l'un d'eux fit faire un examen

de sang et le traite par autohémothérapie sans succès. (Hagedorn n'a pas pu obtenir le résultat de cet examen).

En 1924, on fait 3 séances de roentgenthérapie, qui font rétrocéder la splénomégalie.

Depuis 1925, il est incapable de continuer son travail. Son état général est toujours mauvais. Il fait une inflammation du poignet gauche.

Actuellement, mai 1926. Insomnie grave, asthénie et faiblesse profondes, incapacité de travail complète, dépression générale, raideur de l'articulation du poignet gauche.

En somme, homme de 60 ans, à mauvais état général, dont les téguments, muqueuses, conjonctives sont décolorées ; pas d'exanthème, pas d'œdème. Petits ganglions, durs, indolores, au niveau de la nuque, dans le creux axillaire et dans la région inguinale.

Au niveau des pavillons des deux oreilles, on note des topi très durs.

Au niveau de l'appareil respiratoire : rien à signaler.

Au niveau de l'appareil circulatoire : rien à signaler ; T.A. : 13/18.

Dans l'abdomen, la rate dépasse les fausses côtes de la largeur d'une main, sa consistance est dure, sa surface bosselée, indolore ; le foie dépasse les fausses côtes de la largeur d'une main, sa consistance est dure, sa surface bosselée, mais pas de douleur à la pression.

Les urines sont normales.

Le système nerveux est normal.

On constate, aux deux genoux, des nodules durs et une tuméfaction au niveau de la 2^e et 3^e articulations métacarpo-phalangiennes.

Le poignet gauche est douloureux.

La radiographie du thorax ne montre rien d'anormal.

Examen du sang : G.B. : 6.900 ; G.R. : 1.720.000 ; normoblastes, mégaloblastes, poikilocytose. Myélocytes : 22 % ; formes jeunes : 19 % ; formes avec noyau en baguette : 22 % ; formes à noyau segmenté : 27 % ; lymphocytes : 10 %.

Au niveau des articulations du cou de pied, les limites osseuses sont floues ; les artères sont calcifiées, bien visibles. Le premier métatarsien du pied gauche présente une raréfaction spongieuse. Au niveau des os des deux mains, on constate les mêmes altérations.

Evolution : L'insomnie a été traitée sans succès. La myélose a été traitée par l'arsenic et par deux injections de 20 cc. de sérum de son fils.

Les examens de sang ont montré : un nombre à peu près constant de globules rouges jusqu'au 22 juin (1.720.000 ; 1.660.000 ; 1.880.000 ; 1.180.000 ; 1.700.000 ; 1.700.000 ; 1.800.000) ; puis une baisse progressive jusqu'à la mort (1.100.000 ; 1.040.000 ; 860.000 ; 930.000 ; 680.000).

Le taux p. 100 de l'hémoglobine a diminué constamment depuis l'entrée à l'hôpital : 37 ; 32 ; 30 ; 30 ; 23 ; 26 ; 27 ; 28 ; 20 ; 20 ; 18 ; 15 ; 11.

Les globules blancs baissent aussi : 6.900 ; 4.300 ; 4.100 ; 3.200 ; 4.100 ; 5.100 ; 5.200 ; 5.600 ; 4.900 ; 4.600 ; 4.700 ; 4.000.

L'index de la coloration reste à peu près normal. L'anisocytose est modérée, la poikilocytose existe toujours, de même les granulations basophiles, la polychromatophilie, les normoblastes et les mégalo blastes. Il y a une diminution relative des lymphocytes et une augmentation des lymphoblastes. Les éosinophiles et basophiles ne sont pas considérablement augmentés, mais il y a une participation des formes jeunes, présence des cellules géantes de la moelle. La présence des myéloblastes peut être considérée comme signe terminal.

La spléno. et l'hépatomégalie ont augmenté considérablement au cours de son séjour à l'hôpital. Parallèlement à cette évolution on a noté une déchéance physique et intellectuelle.

Pas de fièvre.

Du 19 juillet au 25, on trouve une forte augmentation de l'acide urique dans le sang.

La mort survient le 31 juillet.

Autopsie. Dans l'abdomen il y a un peu de liquide clair. La rate occupe l'hypocondre gauche presque jusqu'à l'ombilic, le bord inférieur du foie se trouve à une main du rebord costal. La rate pèse 850 gr., sa capsule est tendue, rouge sombre jusqu'à rouge clair; à travers la capsule on peut voir plusieurs endroits couleur rouge framboise, un peu proéminents. Elle est molle. On ne retrouve pas le dessin habituel. *Le foie* pèse 1.800 gr., sa capsule est lisse, brun clair, rouge; à la coupe, sa consistance est un peu irrégulière. *La capsule rénale* est adipeuse, bien développée, légèrement fibreuse, facile à enlever. La surface est rouge brun, partout on reconnaît plus ou moins de grosses infiltrations cicatrisantes. Sur la coupe l'écorce est étroite, les vaisseaux béants. A l'extrémité des papilles, on reconnaît des agglomérations granuleuses disposées en éventail en s'enfonçant dans la substance.

Les *vertèbres* montrent sur la coupe une consistance plus ferme que normalement; les trabécules osseux sont déjà macroscopiquement augmentés. De même la partie supérieure du fémur montre partout une augmentation des travées osseuses. La moelle ne laisse nulle part reconnaître la graisse. Elle est molle et de couleur gelée de fraise; par endroits elle prend le caractère d'un pus un peu rosé.

Plusieurs articulations ouvertes, on voit sur les surfaces articulaires un enduit blanc et fin. Les nœuds mentionnés à l'examen extérieur sont remplis de masses de consistance pareille.

Microscopiquement on voit :

Dans les reins : à côté des typiques foyers de rétrécissements d'artériosclérose avec épaissement de l'intima des plus petits vaisseaux, augmentation du tissu conjonctif et raréfaction des éléments spécifiques avec glomérules hyalins, on trouve dans les canaux urinaires de la substance médullaire des aiguilles très fines, des colonnes et des tablettes. Par endroits, absence de coloration des noyaux.

La rate a sa structure complètement effacée, on ne trouve

aucun follicule lymphoïde. La trame est constituée par des fibres fines, des vaisseaux nombreux, remplis à éclater, des cellules de la rangée myéloïde. On voit des lymphocytes isolés et des globules rouges nucléés. Les cellules myéloïdes présentent de fortes granulations : on trouve de nombreux éosinophiles, mais peu de basophiles.

Le foie présente une augmentation très forte de la texture intra-acineuse et périportale, des cellules myéloïdes isolées, peu d'éosinophiles, mais d'abondants neutrophiles granuleux.

La moelle osseuse est raréfiée, mais on constate une augmentation frappante des éléments myéloïdes dont quelques éosinophiles, mais majorité des neutrophiles. Les cellules géantes de la moelle osseuse et les globules rouges nucléés sont abondants.

Le tissu osseux, épaissi, a complètement perdu sa structure et a subi la transformation scléreuse : il ressemble à du marbre. En résumé, on trouve une ostéosclérose diffuse, une altération profonde de la moelle osseuse, rouge gelée framboise, hyperplasie myéloïde et augmentation des éosinophiles et mastzellen.

OBSERVATION III

(Zadek I.)

Osteosklerotische anämie.

Homme 58 ans, chef de poste. Pas de maladies vénériennes, pas d'éthylisme, pas d'abus de tabac.

Dans sa famille, pas de maladie semblable.

En 1912, légère dysenterie. Depuis 23 ans, douleurs rhumatismales légères, surtout épaules, hanches. Dans les dernières années, coloration pâle de la peau qui augmentait d'intensité. En même temps, on voyait s'installer une faiblesse générale, qui se manifestait surtout pendant la marche, fai-

blesse accompagnée de douleurs névralgiques dans les extrémités.

En mai 1926, le malade est allé pour cela dans une clinique de Berlin pendant une semaine, et là, on a constaté la présence dans le sang de « globules sanguins étrangers » (fremde Blutkörperchen). On lui a fait comme traitement des rayons U.V. Il a été ensuite dans une ville d'eau, Warnbrunn, puis s'est soumis à un traitement homéopathique.

En octobre 1927, il ressent subitement des douleurs vives, en piqûres d'aiguilles, dans tout l'abdomen surtout région hépatique. De plus, ce malade est anorexique, constipé ; il a maigri et présente des épistaxis assez fréquentes. Un médecin découvrit une hépato-splénomégalie.

En novembre 1927, un hématologue constata une « fausse maladie sanguine » et ordonna du foie bouilli.

Résultat de l'examen du sang : Hg. : 50 % ; G.R. : 3.960.000 ; G.B. : 3.500 ; myéloblastes : 5 % ; myélocytes : 5 % ; méta-myélo : 4 % ; formes à noyau en baguette : 13 % ; formes à noyau segmenté : 51 % ; éos. : 1 % ; lymphocytes : 17 % ; basophiles : 4 %. L'hématologue diagnostique une myélose aleucémique.

Son état s'aggravant de jour en jour, le malade va voir plusieurs médecins qui l'ont fait irradier 3 fois dans les régions hépatique et splénique. Nous n'avons pu établir de quelle sorte d'irradiation il s'agissait, toutefois il semble que ce ne soit pas de rayons X.

Au milieu de janvier 1928, le malade entre à l'hôpital. Il paraît plus âgé que normalement. Son état général est mauvais, l'anorexie est complète, la musculature atrophiée, la peau et les muqueuses pâles, mais il n'y a pas d'œdème, pas d'adénopathies, pas de fièvre, la respiration nasale est bonne. La partie inférieure des cuisses présente de nombreuses pétéchies. Rien à signaler au point de vue nerveux. La partie supérieure de l'abdomen est gonflée et remplie par une tumeur splénique, indolore, qui atteint la crête iliaque. Le foie est indolore, moyennement dur et augmenté de volume, il dépasse

de 3 travers de doigt l'arcade costale. T.A. : 115/75. Pouls non accéléré. Urines concentrées, mais pas de sucre, pas d'albumine, pas de bilirubine, cependant présence d'urobiline et d'urobilinogène. Réactions de Wassermann et de Meinicke sont négatives. Les selles contiennent des pigments biliaires mais pas de sang.

Examen du sang : G.R. : 2.230.000 ; Hg. : 39 % ; V.G. : 0,9, nette anisocytose, un peu de poikilocytose, forte polychromatophilie, thrombocytes : 49.060 ; leucocytes : 2.920, comprenant 21 % de lymphocytes, 3,5 % de monocytes, 1 % de myéloblastes, 4,5 % de promyé., 6 % de métamyélocytes, 12 % de forme à noyau en baguette, 50 % de forme à noyau segmenté, 2 % d'éosin., 0 % de basophile.

Dans le sérum sanguin, il y a 2,5 unités de bilirubine avec réaction directe tardive.

Après quelques jours, la température s'élève, la T.A. diminue et la mort survient malgré des injections d'arsenic et une transfusion sanguine de 450 cc.

Autopsie. Rate 2.080 gr., foie 3.570 gr., hyperémie et œdème des poumons et du cerveau. Dans le muscle cardiaque, on voit des cicatrices et sous l'endocarde de nombreux infarctus punctiformes.

Les os du crâne sont très épaissis, les pariétaux sont lourds et opaques. Le sternum est épais et lourd, une coupe transversale montre une masse osseuse gris blanchâtre, durc, sans cavité médullaire, de sorte que le couteau ne peut pas s'enfoncer et ne peut pas retirer du suc médullaire. Le fémur, le tibia, le péroné sont gros et lourds, la corticale est partout très épaissie. Une coupe longitudinale montre un énorme rétrécissement de la cavité médullaire, aux extrémités l'oblitération est complète, au milieu il y a une mince raie de moelle rouge entourée d'une façon irrégulière par la substance osseuse et souvent interrompue par des ponts osseux.

Examen histologique :

La rate montre une hyperplasie de la pulpe avec épaississement partiel du réticulum et une diminution des follicules.

On trouve beaucoup de foyers hémopoïétiques avec prédominance des myélocytes sur les normoblastes et érythrocytes. Là où les nids hémopoïétiques sont limités par des sinus, on trouve quelques rares capillaires remplis de leucocytes et de cellules géantes qui répondent par leur forme, leur grandeur à des mégacaryocytes qu'on trouve dans la moelle en quantité bien plus grande.

Les travées osseuses sont élargies et si nombreuses que les portions spongieuses forment un réticulum épais où il y a peu de cavités médullaires. La moelle osseuse est pauvre en cellules mais les capillaires veineux sont bien remplis. Leur contenu est composé surtout de mégacaryocytes et de normoblastes, peu de myéloblastes et de myélocytes. Les cellules éosinophiles sont rares. On trouve aussi des polynucléaires.

Dans le foie, la structure normale est effacée par la dilatation des capillaires, l'atrophie des travées hépatiques et l'infiltration de cellules rondes incolores, de polynucléaires, d'érythrocytes et quelques rares normoblastes. Les capillaires sont bien remplis par de nombreux leucocytes arrondis, quelques polynucléaires et quelques normoblastes. Il y a partout, d'une façon nette, de nombreuses cellules géantes de même forme que dans la moelle osseuse. Ces mégacaryocytes sont contenus exclusivement dans les capillaires.

Les reins montrent quelques cicatrices, et dans une portion triangulaire, sous la capsule, des glomérules en partie hyalins. On trouve dans les capillaires des cellules géantes si nombreuses qu'elles sont pressées les unes contre les autres ; elles sont analogues aux mégacaryocytes de la moelle osseuse.

III. —LEUCÉMIES A MÉGACARYOCYTES

OBSERVATION I

(Barth, 1925)

« *Ueber Riesenzellenbildungen bei Leukämie :
Leukämischendotheliose* ».

Il s'agit d'une femme de 64 ans. Bien portante jusqu'à 61 ans, elle remarque à ce moment une tumeur du côté gauche de l'abdomen, fait un premier séjour à l'hôpital, du 16 octobre au 22 novembre 1921. L'examen ne montre, à ce moment, aucun ganglion ; mais il révèle un gros foie, dépassant de trois travers de doigt les côtes, une grosse rate dure, débordant de 2 travers de doigt, les tibias sensibles à la pression.

Différents examens de sang furent faits. A l'entrée, il y avait 3.580.000 hématies, 25.000 leucocytes, dont 47 poly, 28 myélocytes, 1 myélocyte éosino, 4 myéloblastes, 12 lympho, 4 grands mono, 350.000 plaquettes.

On commence un traitement radiothérapique qui fait monter les globules blancs de 20.900 à 37.000 le 21 novembre, avec 38 poly, 21 myélocytes neutrophiles, 4 myélocytes basophiles, 3 promyélocytes, 18 promyélocytes avec mastzellen, 4 myéloblastes, 4 mastzellen, 1 éosino, 13 lympho et 4 mono.

On fait le diagnostic de leucémie myéloïde.

La malade sort de l'hôpital le 22 novembre 1921, subit encore 8 irradiations qui font baisser les G. B. de 37.000 à 7.000 et monter les G.R. à 4.300.000. La malade, guérie, peut recommencer son travail.

Elle doit s'aliter à nouveau en juillet 1923, elle rentre à l'hôpital le 1^{er} mars 1924, dyspnéique, cyanosée, avec de l'œdème des jambes, un énorme foie, dépassant de 12 cm. les côtes, une énorme rate arrivant à 3 cm. au-dessus de la symphyse pubienne. Le sang contient 2.968.000 G.R., 36.200 G.B., Hg. à 60 % avec poïkilocytose et 2 normoblastes pour cent, une formule constituée de myéloblastes, promyélocytes, myélocytes et poly neutro.

Mort le 4 mars 1923.

Autopsie : Grosse rate leucémique de 2.750 gr. Gros foie de 4.650 gr. Pas de ganglions lymphatiques. Infiltrats leucémiques du rein. Pachy-méningite hémorragique du cerveau droit. Légère altération leucémique de la moitié supérieure du fémur droit.

Histologiquement : la rate et le foie présentent la structure architecturale et cytologique habituelle à la leucémie myéloïde. Deux modifications sont surtout importantes.

1° C'est la présence en très grand nombre de « cellules géantes », ne ressemblant pas aux cellules géantes des tissus de granulation, se distinguant des mégacaryocytes par leur protoplasme homogène, agranuleux et leur structure nucléaire. Elles existent dans tous les organes, mais surtout dans la rate, le foie et les ganglions. On les rencontre dans les capillaires sanguins et lymphatiques qu'elles remplissent totalement et même en dehors des endothéliums, au milieu du tissu myéloïde.

2° Les figures de prolifération endothéliale sont très développées ; les cellules de Kupffer surtout se modifient, se libèrent, et cette transformation « est le premier degré de la cellule géante ».

La moelle osseuse présente une très faible infiltration leucémique, avec de très rares cellules géantes.

OBSERVATION II

(Korner, 1926)

*Auffallende Riesenzellenbefunde bei akuter
myeloblasten leukämie.*

Il s'agit d'un homme de 68 ans, dont l'affection actuelle a commencé, il y a 6 semaines, par un épistaxis incoercible, des nausées, de l'anorexie, une soif vive et un teint pâle. Il entre à l'hôpital le 9 février 1925. Il présente du purpura. Pas de ganglions ni de rate palpables, mais celle-ci est perceptible :

Trois examens de sang montrèrent une anémie allant de 1.432.000 G.R. à 1.000.000, avec un chiffre d'hémoglobine allant de 20 à 15 %, avec anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie, des normoblastes isolés et 16.000 plaquettes.

Les globules blancs passèrent de 9.155 à 6.333.

Trois formules leucocytaires furent faites, l'une le 10 février et la dernière peu avant la mort. Elles donnèrent les résultats suivants : 25 et 22 poly neutro, 4 et 2 mastzellen, 21 et 16 lympho, 1 et 0 mono, 9 et 10 myélocytes neutrophiles, 1 et 0 myélocyte éosinophile, 0 et 2 myélocytes baso, 7 et 0 métamyélocytes, 32 et 48 myéloblastes.

On fait le diagnostic de leucémie aiguë myéloblastique et le malade meurt le 17 février 1925.

L'autopsie montre une rate de 600 gr., un foie faiblement hypertrophié, du poids de 1.700 gr., des ganglions bronchiques gros comme des haricots. Il n'y a rien à signaler aux autres organes.

Microscopiquement : ce qui frappait, c'était le très grand nombre de cellules géantes disséminées dans tous les organes (poumons, reins, etc...), mais surtout dans le foie, la rate et les ganglions. Ces cellules ressemblent aux mégacaryocytes. Certaines ont un noyau pyknotique.

Le foie et la rate sont très riches en ces grandes cellules qui

voisinent avec des poly neutro, des myélocytes et des myéloblastes et des endothéliums proliférés.

La moelle osseuse a subi une transformation myéloïde totale avec un nombre anormal de mégacaryocytes.

Le poumon, outre des lésions d'alvéolite et de congestion, présente dans ses capillaires sanguins, quelques mégacaryocytes « très nombreux sur certaines coupes (plusieurs dans un même champ microscopique), très rares sur d'autres ».

Le rein présente çà et là des noyaux de cellules géantes dans ses capillaires, mais jamais de cellules complètes.

Conclusions

1° On a publié dans la littérature un certain nombre d'observations, diversement étiquetées : Splénomégalie myéloïde aleucémique, Myélose aleucémique, Myélose aleucémique mégacaryocytaire, Splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyélocythémique, Erythroblastose de l'adulte. Elles paraissent répondre à des cas simplement séparés par des nuances hématologiques, mais suffisamment voisins pour être rangés dans un même groupe dit des myéloses aleucémiques.

Ce travail a réuni 32 observations de ce genre.

2° L'étiologie et la pathogénie des myéloses aleucémiques restent encore absolument mystérieuses.

Elles sont plus fréquentes qu'elles ne le paraissent au premier abord. Elles frappent surtout les adultes de 40 à 60 ans.

On ignore s'il agit de simples réactions hyperplasiques inflammatoires ou si l'on peut parler déjà de réactions leucémiques. Certaines analogies anatomo-cliniques ou données expérimentales les apparentent, en effet, aux processus leucémiques.

A leur origine, on a pu faire intervenir des agents infectieux, la tuberculose, en particulier, ou des causes toxiques et parmi ces dernières, sur le terrain expérimental, des poisons à réputation cancérigène, et enfin la saponine.

3° L'étude anatomo-pathologique a été basée sur 21 autopsies complètes et sur les renseignements fournis par 16 biopsies spléniques et 3 biopsies hépatiques. Les lésions intéressent la rate qui est constamment et considérablement hypertrophiée, elles ne respectent le foie que très exceptionnellement. Quant à la moelle osseuse elle peut ou non participer au processus myéloïde ; elle est cependant notée active dans plus de la moitié des cas ; dans d'autres, au contraire, elle reste aplasiée avec ou sans ostéosclérose concomitante. Les ganglions, le poumon, le rein sont plus rarement envahis.

On a pu supposer que le début de l'affection se ferait par la rate et que la diffusion se poursuivrait vers le foie et vers le reste du système hématopoïétique. Aucune preuve absolue, pourtant, n'a été apportée, qu'il ne s'agisse pas d'emblée d'une affection de système. Les lésions prédominent cependant dans le couple hépatosplénique.

Elles consistent en l'apparition sur un fond de réticulo-endothéliose de foyers myéloïdes, sous forme de plages myélocytaires, d'îlots érythroblastiques, de semis de mégacaryocytes.

Selon la prédominance de ces différents éléments, l'on pourrait décrire des variétés de myéloses myélocytaire, érythroblastique, mégacaryocytaire.

La forme érythroblastique est très souvent rencontrée, sa fréquence n'exclut pas les autres variétés et en particulier la forme mégacaryocytaire qui englobe, peut-être nombre d'observations étiquetées splénomes à grandes cellules.

4° Cliniquement, la myélose aleucémique est avant tout une splénomégalie pseudo leucémique avec gros foie concomitant.

Hématologiquement, elle n'a pas une traduction univoque et le sang périphérique n'est pas le reflet exact des lésions hématologiques. L'anémie est fréquente mais peut manquer, de même la leucocytose.

La formule dans son détail est également variable, parfois paradoxale, avec par exemple association d'une lymphocytose avec des éléments jeunes de la série myéloïde. Une légère note myélocytaire, une érythroblastose avec anisocytose, polychromatophilie, poïkilocytose restent parmi les signes les plus constamment rencontrés.

Les spléno et hépatogrammes donnent des renseignements plus précis sur la réaction myélo-érythroblastique tissulaire. Le myélogramme est d'aspect divers.

5° L'évolution de la myélose livrée à elle-même est fatale dans un délai variable de 2 à 3 ans en moyenne, avec, parfois, une durée plus longue atteignant 10 ans, dans d'autres cas, au contraire, plus brève au point qu'on a même pu parler de formes aiguës.

La splénectomie, souvent immédiatement mortelle, a pu donner quelques améliorations, mais n'a pas empê-

ché, du moins dans les cas suivis avec assez de recul, la continuation du processus, en particulier dans le parenchyme hépatique. On a pu assister à des transformations leucémiques.

La radiothérapie s'est révélée moins efficace que dans la leucémie myéloïde.

6° Ainsi comprise la myélose aleucémique semble répondre à un mode réactionnel spécial du système hématopoïétique, intermédiaire entre le cadre des anémies et des leucémies. Elle consiste en une panmyélose, à polarité plus panachée et moins étroite que les processus leucémiques. Cette myélose à différenciations multiples est dans les tissus à répartition plus insulaire et moins diffuse que celle de la leucémie myéloïde ; d'autre part, elle est à prédominance hépato-splénique et peut épargner la moelle osseuse, qui ne présente jamais de lésions comparables à celles que l'on rencontre dans la leucémie.

Le Doyen :

J. LÉPINE,

Le Président de Thèse.

M. FAVRE

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 10 Janvier 1939.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université.

A. LIRONDELLE.

Bibliographie

- AUBERTIN et KINDERG (Léon). — Anémies spléniques, *Nouveau Traité de Médecine Roger-Widal-Teissier*, p. 637-643.
- BARTH (H.). — Ueber Riesenzellenbildung bei Leukämie (Leukämische Endotheliose). *Virchows Archiv. f. Pathol. Anat. u. Physiol.*, 1925, 256 Heft, 3 p. 693-704, mit 2 Textabildungen.
- BEAUVY. — *Société Anatomique de Paris*, 23 nov. 1906. *Bull. et Mém.*, p. 658.
- BERNARD (Jean). — Polyglobulies et leucémies provoquées par les injections intramédullaires de goudron. *Thèse de Paris*, 1936.
- BIANCHI (Cesa). — Splenomegalia mieloïde aleucemica. *Haematologica*, 1921, 2, p. 65-124. 60 microphoto hors texte.
- CARNOT, CAROLI et BUSSON. — La myélose hépato-splénique aleucémique. *Paris Médical*, 18-5-1935, I, p. 449-455.
- CHINI (Virgilio). — La mielosi aleucemica megacariocitaria. *Il Policlinico*, n° 6, 1^{er} juin 1936, p. 257-279.
- CLERC. — Splénomégalias avec myélémie de l'adulte. *Traité de Médecine Roger-Widal-Teissier. Fas. Sang*, pp. 406-412.
- COMBY (M. J.). — Les érythroblastoses infantiles. *S. M. H. P.*, n° 15, mai 1937. *Bull. et Mém.*, p. 594.
- DONHAUSER. — Splénomégalie du type myéloïde sans myélocythémie. *The Journal of experimental medicine*, juillet 1908, p. 559-574.

- DOWNEY (H.), PALMER (M.) et POWELL (C.). — The origin of the Megacaryocytes in the Spleen and liver in a case of atypical myelosis. *Folia Hoematologica*, 1930, T. 41, pp. 55-72.
- DUBINSKAJA (B.). — Ueber die Riesenzellenformen der myelose. *Virchows Archiv.*, 1928, T. 270, pp. 192-204, mit 8 Textabbild.
- DUMONT (Charles). — La myélose aleucémique mégacaryocytaire. *Thèse de Lyon*, 1933.
- DUSTIN et WEIL (O.). — Réticulose syncytiale. Forme particulière de réticulo-endothéliose avec anémie grave. *Le Sang*, T. X, n° 1, 1936, p. 1-37.
- DUVOIR (V.), POLLET (L.), HERRENSCHMIDT (J. L.) et ARNOLDSON (M.). — Un cas de crypto-érythroblastose de l'adulte. Splénectomie. Résultats favorables. *S. M. H. P.*, n° 19, 7 juin 1937, p. 744-758.
- FABRIS. — Osservazionni sopra le mielosi eterotopich negli avvelenamenti da Saponina. *Hoematologica*, 1927, pp. 107-229.
- FAVRE (M.), CROIZAT (P.) et GUICHARD (A.). — Les formes anormales de la granulomatose maligne. *XXII^e Congrès Fr. de Médecine*, Paris, 1932, p. 5-74.
- FAVRE (M.), CROIZAT (P.) et GUICHARD (A.). — La myélose aleucémique mégacaryocytaire. Contribution à l'étude des splénomégalias et des syndromes hépato-spléniques. *Journ. de Méd. de Lyon*, 20 déc. 1933, pp. 753-762.
- FAVRE (M.), CROIZAT (P.) et GUICHARD (A.). — La myélose aleucémique mégacaryocytaire. Contribution à l'étude des syndromes hépato-spléniques. *An. de Méd.*, T. XXXV, n° 1, janvier 1934, p. 5-43.
- FIRKETT et SOUZA-CAMPOS (de). — Generalized megacaryocytic reaction to saponin poisoning. *Bull. of the Johns Hopkins Hospital*, vol. 33, 1922. n° 378, p. 271.
- FIRKETT et SOUZA-CAMPOS (de). — Recherches sur l'anémie expérimentale produite par la saponine. *C. R. Soc. de Biol.*, 8 octobre 1921, p. 727.

- FLORENTIN, GIRARD (Jean) et PICARD (D.). — La forme hémorragique de la myélose aleucémique mégacaryocytaire. *Bull. et Mém. de la S. M. H. P.*, n° 25, 19 juillet 1937, p. 1.061-1.065.
- GAUDIER (H.) et HOUCKE (E.). — Etude anatomo-clinique d'un cas de splénomégalie myéloïde aleucémique. *Revue Mal. du Foie et du Pancréas*, 1930, T. V, pp. 120-132, 2 fig. in texte.
- GILLOT (Pierre). — Anémie et myélose expérimentale par la saponine et le thorium X. *Thèse de Lyon*, 1935.
- GOLDSCHMID (E.) und ISAAC (S.). — Endothelhyperplasie als systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates. *Deutsches Archiv. für Klinische Medizin*, 1922, pp. 291-308.
- GUICHARD (A.). — La granulomatose maligne de Paltauf-Sterberg et ses limites. *Thèse de Lyon*, 30 nov. 1932.
- GUICHARD (A.). — Contribution à l'étude des myéloses aleucémiques. La myélose aleucémique mégacaryocytaire. Travail de candidature pour l'obtention du Prix Bouchet de l'Internat de Lyon. (Mémoire remis à l'Administration des Hospices le 14 juin 1933).
- HAGEDORN (von Karl). — Über einen Fall aleukämischer Myelose, mit Osteosklerose und einer alten Gicht. Beitrag zur Frage der aleukämischen Myelose, ihren Beziehungen zur perniziösen Anämie und zur Osteosklerose und des Problems Gicht und Leukämie. *Zeitschrift für Klinische Medizin.*, 104, 1926, p. 124.
- HIRSCHFELD (von Hans). — Die generalisierte aleukämische Myelose und ihre Stellung im System der leukämischen Erkrankungen. *Zeitschrift für Klinische Medizin.*, Berlin, 1914, p. 126. Beobachtung III.
- HUGONOT (G.) et SOHIER (R.). — La splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyélocythémique et tuberculose. *Le Sang*, 1935, n° 9, p. 933.
- KORNER (K.). — Auffallende Riesenzellenbefunde bei akuter Myeloblasten Leukämie. *Virchow's Archiv.*, 1926, T. 259, pp. 617-627, mit 5 Abbildungen intext.

- LEHNDORFF (H.), Vienne (Autriche). — Les maladies érythroblastiques. *Le Sang*, 1935, p. 206.
- LELONG (Marcel). — Les hémopathies congénitales avec érythroblastose. *Paris Médical*, 17 juillet 1937, p. 59-66.
- MAY (E.), LAYANI (F.), ISCH-WALH et KIPFER (M.). — Erythroblastose à forme spléno-hépatique. *Bull. et Mém. de la S. M. H. P.*, n° 7, 28 fév. 1938, p. 586-593.
- MÉNÉTRIER et AUBERTIN. — La leucémie myéloïde. *Collection Léauté*.
- MÉNÉTRIER et AUBERTIN. — Leucémie myéloïde et myélomatoses. *Journ. de Physiol. et de Pathol. générale*, 1906, p. 652.
- MICHAELIS (von L.). — Ueber einen der gruppe der Leukämieartigen Erkrankungen zugehörigen Fall. *Zeitschrift für Klinisch Medizin*, Berlin, 45, 1902, p. 87.
- MIZON. — *Thèse de Lille*, 1930 : La splénomégalie myéloïde aleucémique.
- NAUWERCK (C.) und MORITZ (P.). — Atypische Leukämie mit Osteosklerose. *Deutsches Archiv für Klinische Medizin*, 1905, p. 558.
- NOËL (R.), DECHAUME (J.), CROIZAT (P.) et GUICHARD (A.). — Le système réticulo-endothélial normal et pathologique. *Journ. de Méd. de Lyon*, 20 déc. 1932, p. 785-797.
- OBERLIN et GUÉRIN. — Lésions tumorales en rapport avec la leucémie transmissible des poules. *Bull. de l'Assoc. Fr. pour l'Etude du Cancer*, 26^e année, T. 22, n° 3, mars 1933, p. 180-214.
- OBERLIN et GUÉRIN. — Nouvelles recherches sur la production des tumeurs malignes avec le virus de la leucémie transmissible des poules. *Bull. de l'Assoc. Fr. pour l'Etude du Cancer*, 26^e année, T. 22, n° 5, mai 1933, p. 326-360.
- OLMER (Jean) et PAIALAS (J. E.). — A propos des myéloses aleucémiques. Splénomégalie myéloïde avec anémie, érythroblastémie et myélémie. *Le Sang*, n° 9, 1935, p. 90.
- RATHERY. — Splénomégalie du type myéloïde sans myélocythémie. *C. R. Soc. Biologia*, 1902, LIV, p. 138-140.

- SIGAULT (G.) et MESSERLIN. — Une variété nouvelle de splénomégalie marocaine. La splénomégalie syncytiale. *Bull. de l'Inst. d'Hyg. du Maroc*, n° 1, 1937.
- SIGNORELLI (Saverio). — Ricerche d'immuno-biologia tissulare nelle brucellosi sperimentali. *Lo Sperimentale*, 1935, p. 197.
- SPERONI (D.) et LLAMBIAS (Joaquia). — Sobre un caso de esplenomegalia con hemocito-eritroblastemia az megacariocitis tissural. *Presu Medica Argentina*, n° 35, 20 mai 1929, XV, p. 1513.
- STORTI. — Identité étiologique et nature néoplasique des formes aiguës chroniques de la leucémie myéloïde chez la souris. *Paris Médical*, 7 août 1937, 27^e année, n° 32, pp. 97-110.
- TSANK (Arnault) et DREYFUSS (André). — Les Anémies et leur traitement. *Hématologie du praticien*. J.-B. Baillière et fils, Paris.
- VILLA (L.). — Splénomégalie myéloïde aleucémique. Splénectomie. Survie avec apparition d'un état éritro-piâstrino-leucémique. *Archivio di Patologia e Clinica Medica*, 1927, 6, p. 91-118.
- WAITZ (R.) et WARTER (J.). — Splénomégalie myéloïde, érythroblastique et mégacaryocytaire. Mégacaryocytose et sclérose de la moelle osseuse. Splénectomie. *Bull. et Mém. de la S. M. H. P.*, n° 7, 28 fév. 1938, p. 311-314.
- WEIL (P. E.), CHEVALLIER (P.) et SÉE (G.). — Splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyléocythémique. *Le Sang*, n° 7, p. 773, 1933.
- WEIL (P. E.), ISCH-WAHL, PERLÈS (S.). — La ponction de la rate dans la myélomatose. *Le Sang*, 1935, p. 467.
- WEIL (P. E.), ISCH-WAHL, PERLÈS (S.) et SCÉMAMA. — Un cas de splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire diagnostiqué par la ponction splénique. *Bull. et Mém. de la S. M. H. P.*, 1^{er} mai 1936, p. 681.
- WEIL (P. E.), ISCH-WAHL, PERLÈS (S.) et SCÉMAMA. — Un cas de splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire. *Le Sang*, n° 7, 1936, p. 797.

- WEIL (P. E.), ISCH-WAHL, PERLÈS (S.). — Les syndromes spléno-polyglobuliques. Contribution à l'étude de la maladie de Vaquez et des érythroblastoses. *Bull. et Mém. de la S. M. H. P.*, 22 mai 1936, p. 843.
- WEIL (P. E.) et BOUSSER (J.). — Les leucoses de la souris. Leucoses spontanées et leucoses expérimentales. *Biologie Médicale*, 34^e année, vol. 26, n^o 7, juillet 1936, p. 397-457.
- WEIL (P. E.) et PERLÈS (S.). — Les ponctions couplées des centres hématopoïétiques dans la splénomégalie érythroblastique de l'adulte. *Paris Médical, Mal. du Sang*, n^o 29, 17 juillet 1937, p. 53-59.
- WEIL (P. E.), ISCH-WAHL, PERLÈS (S.) et SCÉMAMA. — Un cas de splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire. *Bull. et Mém. de la S. M. H. P.*, 18 fév. 1938, 54, p. 306-311.
- ZADEK. — Osteosklerotische anämie. *Klinische Wochenschrift*. 23 sept. 1928, p. 1848.

Pour les autres renseignements bibliographiques, voir la Thèse DUMONT.

Table des Matières

<i>Historique</i>	11
<i>Etiologie et Pathogénèse</i>	15
<i>Anatomie pathologique</i>	27
1) Etude analytique	27
2) Etude d'ensemble	37
3) Histogénèse	43
<i>Etude clinique et hématologique</i>	51
1) Lymphomatologie	51
2) Hématologie	53
<i>Diagnostic clinique</i>	61
<i>Evolution et traitement</i>	65
<i>Discussion nosologique</i>	73

<i>Observations</i>	81
1) Myéloses aleucémiques	81
2) Myéloses avec ostéosclérose	178
3) Leucémies à mégacaryocytes	190
 CONCLUSIONS	 195
 BIBLIOGRAPHIE	 199

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

—
1939

